Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. Max Schwab

Zum klinischen Bild der Grippeepidemie 1969/70

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Cyprian

aus Weimar

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0049

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. med. Max Schwab

Zum klinischen Bild der Grippeepidemie 1969/70

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Cyprian

aus Weimar

Referent: Professor Dr.med. Max Schwab

Korreferent: Professor Dr.med. Meta Alexander

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22.8.1973

Inhaltsübersicht

			Seite
1. Einleitung			5
2. Methodik			6
3. Klinik und Pathologie			
3.1	Krankheitsbild		
	3.11	Anamnese	
		3.111 Altersverteilung	8
		3.112 Begleitkrankheiten	11
		3.113 Akutes Beschwerdebild	12
	3.12	Aufnahmebefund	14
	3.13	Klinisch-Chemische Befunde	16
		3.131 Serologische Befunde	18
		3.132 Bakteriologische Befunde	21
	3.14	Elektrokardiogramm	21
	3.15	Röntgenologische Befunde	25
	3.16	Verlauf	28
	3.17	Komplikationen	34
	3.18	Todesfälle	39
3.2	Pathologisch-Anatomische Befunde		41
3.3	Diagnose und Differentialdiagnose		45

Seite

4. Therapie

4.1 Allgemeine Therapie 47

4.2 Spezielle Therapie 47

4.3 Antibiotikatherapie 48

5. Epidemiologie 54

6. Schlußfolgerungen 56

7. Zusammenfassung 57

8. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Unter Grippe wird eine durch Influenzavirus A, B oder C verursachte Allgemeinerkrankung verstanden, die meist eine Beteiligung der Respirationsorgane beinhaltet. Das Auftreten ist bei Typ A bzw. dessen Subtypen vorwiegend epi- oder pandemisch. Bei einer Inkubationszeit von einigen Stunden bis zu drei Tagen dauert die unkomplizierte Influenza drei bis fünf Tage (32,64,71). Fieber, Husten, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Kreislaufbeschwerden sowie allgemeine Abgeschlagenheit sind typische Symptome.

Große Pandemien, die auf das Influenzavirus zurückgeführt wurden, fanden bereits in den Jahren 1830/31, 1844 und 1889/90 statt (45,59). Ihnen folgten eine schwere Pandemie im Jahre 1918 und eine im Vergleich zu dieser relativ gutartig verlaufene im Jahre 1957. Zu diesem Zeitpunkt konnte auch der letzte vollständige Antigenitätswechsel vom sogen. Subtyp A_1(Asian) zum Subtyp A_2 nachgewiesen werden. Eine weitere Mutante des Subtyps A_2 ist das im Jahre 1968 zuerst in Hong Kong isolierte Influenzavirus A_2/Hong Kong/1/68. Eine Erklärung für das periodische Auftreten von Influenzapandemien nach langen Intervallen, innerhalb derer nur kleinere Grippewellen ablaufen, wird darin gesehen, daß weite Bevölkerungsteile nach Pandemien immunisiert sind und deshalb erst eine weitgehende Änderung der Antigenstruktur des Virus zu neuen pandemischen Ausbrüchen führt.

Um die Jahreswende 1969/70 kam es in West Berlin zu einem massiven Anstieg von Krankenhauseinweisungen unter der Diagnose "Grippe" oder "Grippekomplikationen". Infolge der nicht vollständigen Belegung war das Klinikum Steglitz als Ausweichkrankenhaus gezwungen, innerhalb kürzester Frist eine Vielzahl dieser Patienten aufzunehmen. Die nachweisbaren hohen Komplikations- und Letalitätsraten dieses umfangreichen und relativ homogenen Patientengutes ließen eine retrospektive Analyse erforderlich

und gerechtfertigt erscheinen.

Insbesondere sollte der Versuch unternommen werden, aufgrund der zu sammelnden Informationen und Erkenntnisse dem praktisch tätigen Arzt sinnvolle und hilfreiche Richtlinien für seine diagnostischen und therapeutischen Bemühungen bei sogenannten Grippeepidemien zu vermitteln. Folgende Parameter wurden daher bei vergleichender kritischer Literatursichtung bearbeitet:

1. Symptomatik
2. Krankheitsdauer und Verlauf
3. Letalität und Pathologie
4. Diagnostik und Differentialdiagnostik
5. Therapie
6. Epidemiologie

2. Methodik

Das Klinikum Steglitz nahm in den Monaten Dezember 1969 sowie Januar und Februar 1970 etwa 240 Patienten unter der Diagnose Grippe oder Grippekomplikationen auf. Im Zeitraum vom 29.12.1969 bis 31.1.1970 erreichte die Zahl der Einweisungen ihren Gipfel mit 140 Patienten, deren Krankengeschichten zur Auswertung kamen. Hiermit erschien uns ein repräsentativer Querschnitt gewährleistet.
Es wurde ein Auswertungsbogen entworfen, der einerseits die bei Grippe zu erwartenden klinischen Symptome vorgab, zum anderen aber auch genügend Raum ließ für nicht voraussehbare Erscheinungsformen dieses Krankheitsbildes. Im einzelnen gliederte er sich auf in:

I Anamnese: Hier wurde besonders auf vorbestehende kardiale und bronchopulmonale, aber auch Stoffwechsel- und andere Organerkrankungen eingegangen. Akute Beschwerden mit Charakteristik und Dauer wurden in jeder Einzelheit aufgeführt. Bei einigen anamnestischen Gesamtdarstellungen erreichten wir nur einen Durchschnitt von 130 Patienten, da bei 10 Patienten eine Anamnese nicht oder nur unvollständig durchführbar gewesen ist.

II Aufnahmestatus: Neben Allgemeinzustand, psychisch-neurologischen Auffälligkeiten und besonderen Organbefunden wurden die Schwerpunkte auf Herz-Kreislauf - und bronchopulmonale Befunde gelegt.

III Chemische, serologische und bakteriologische Befunde: Diese beinhalteten Blutsenkung, Blutbild, blut- und urinchemische Werte, Komplementbindungsreaktionen und kulturelle Nachweise bakterieller Erreger.

IV EKG: Alle elektrokardiographischen pathologischen Veränderungen wurden aufgeführt.

V Röntgenologische Befunde: Das umfangreiche röntgenologische Material bot sich für eine gesonderte Auswertung an, die von ZÜHLKE (89) vorgenommen wurde. Während die Krankenblätter eine röntgenologische Diagnose gelegentlich offen ließen, konnte sie in diesen nachfolgenden Untersuchungen mit Hilfe eines vorgegebenen Klassifizierungsschemas gestellt und eingeordnet werden. Wegen der hiermit erreichten statistischen Verwertbarkeit bezogen wir uns auf die Ergebnisse von ZÜHLKE.

VI Therapie: Für jedes der verabreichten Antibiotika wurde ein Therapieplan angelegt, der es ermöglichen sollte, retrospektiv Erfolgsquoten zu ermitteln. Daneben beschränkten wir uns auf die Erfassung der verabreichten atemwirksamen Pharmaka, Nebennierenrindensteroide und Herzglykoside.

VII Verlauf und Komplikationen: Maßgebend erschien uns der Zeitpunkt der Entfieberung, die Dauer des Aufenthalts,

Änderungen in den chemischen, elektrokardiographischen und röntgenologischen Kontrolluntersuchungen sowie eine Verlaufsbeurteilung. Alle Komplikationen wurden erfaßt.

VIII Pathologisch-Anatomische Befunde: Die Sektionsprotokolle der obduzierten verstorbenen Patienten wurden tabellarisch in allen Einzelheiten analysiert und anschließend unter Berücksichtigung der Hauptleiden, Besonderheiten und Todesursachen ausgewertet.

3. Klinik und Pathologie

3.1 Krankheitsbild

3.11 Anamnese

3.111 Altersverteilung

74% der aufgenommenen Patienten waren älter als 60 Jahre, wobei der Altersgipfel zwischen 65 und 69 Jahren lag. Unmittelbare Korrelationen zu den korrespondierenden Altersgruppen in der Gesamtbevölkerung ergaben sich nicht. Dort lag der Gipfel der über 60-Jährigen zwar bei 60 bis 64 Jahren, doch war der Anteil der Jahrgänge unter 60 Jahren weit höher als der im Verhältnis hierzu bei uns eingewiesenen Kranken.

Die hohe Zahl der Krankenhauseinweisungen älterer Patienten deutete darauf hin, daß bei ihnen infolge vorbestehender Begleiterkrankungen die Grippe eine Neigung zu komplizierendem und schwerem Verlauf aufwies. SCHUBERT und Mitarb. (68) wiesen schon auf diese Verschlechterung des Infektionsablaufes durch die Multimorbidität im Alter hin. Jedoch ist auch bei den jüngeren Generationen im Einzelfall mit schweren Influenzainfektionen zu rechnen. In unserem Patientengut befanden sich 10 Kranke unter 35 Jahren.

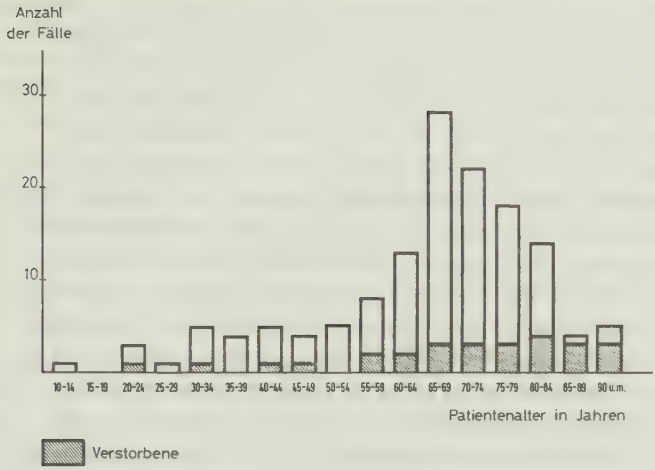


Abb.1: Altersverteilung der 140 Patienten

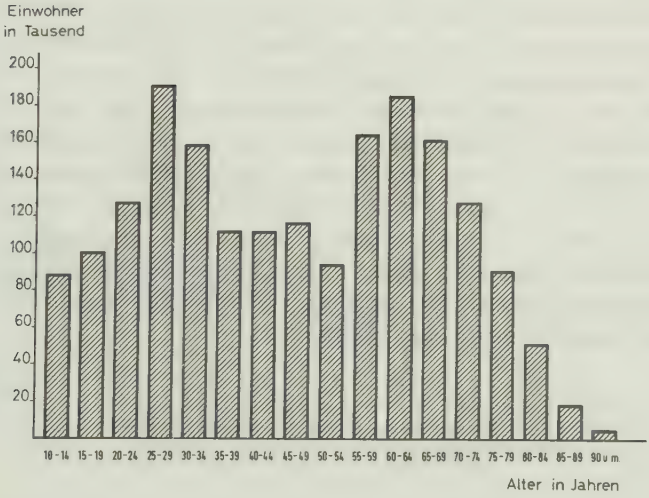


Abb.2: Altersverteilung der Bevölkerung von West Berlin (Stand: 31.12.1969 (4))

Grundsätzlich können unterschiedliche Morbiditätszahlen in den einzelnen Altersstufen nicht unterstellt werden. Es könnte sogar eine breitere Immunität des älteren Menschen infolge vorausgegangener Virusinfektionen angenommen werden (34). In diesem Zusammenhang muß jedoch berücksichtigt werden, daß es aufgrund der Antigen-Variabilität des Influenzavirus nur eine typenspezifische Einzelimmunität bzw. subtypengebundene Gruppenimmunität gibt (22,64,77,84,85), deren Dauerhaftigkeit noch fraglich ist (9,48,55,70). Der epidemische Charakter des Influenzatyps A spricht für ein Nachlassen ehemals erworbener Immunität bei älteren Generationen und für eine gesteigerte Virulenz plötzlich auftretender Influenzavirus-Mutanden. Der Grad der Durchseuchung wird für 1969/70 mit über 30% in allen Altersgruppen angegeben (23,32,83,88). Eine Altersgliederung Grippekranker von WEIGL und Mitarb. (81) in Eisenhüttenstadt 1969/70 zeigt, daß Kinder bis 6 Jahren fast drei mal so häufig erkrankten wie die 18 bis 60-Jährigen, bezogen auf die Anteile der Gruppen in der Stadtbevölkerung. Gezählt wurden allgemeinärztlich behandelte Patienten. OTTO (63) und WILSON (86) dagegen vertreten die Ansicht, daß es sich 1969/70 um eine Erwachsenenepidemie gehandelt hat. Die gleichstarke Beteiligung aller Altersgruppen gab das Klinikum Westend an (1). Doch finden sich auch Aufstellungen von der Epidemie 1969/70, die unseren Zahlen nahekommen (15,27,46,68). Während die Angaben von WEIGL und Mitarb. als Maß für die Durchseuchung eines Bevölkerungsquerschnittes zu bewerten sind, betreffen die Mitteilungen der anderen Autoren und auch unsere nur die zur stationären Aufnahme gelangten Erkrankten.

3.112 Begleitkrankheiten

Als Vor- und Begleitkrankheiten faßten wir die anamnestisch angegebenen und die im Verlauf diagnostisch bestätigten zusammen. Die Sektionsdiagnosen vorbestehender Krankheiten wurden hier nicht einbezogen.

Beträchtlich war der Anteil der Herz-Kreislaufvorgeschädigten mit 48,4%. Stoffwechselerkrankungen (17,9%) fanden wir in der gleichen Größenordnung wie chronische bronchopulmonale Symptome (16,4%). Insgesamt lagen 111 Vor- oder Begleiterkrankungen bei 85 (66,4%) von 128 Patienten vor.

Wir stellten in Übereinstimmung mit anderen Autoren (7,15, 16,17,19,37,46,68,79,88) fest, daß es sich auch bei dem vorliegenden Krankengut in einem hohen Prozentsatz um auf degenerativer Basis organgeschädigte Menschen handelte, die prädisponiert waren für Grippekomplikationen, u.U. mit Verschlimmerung ihres Grundleidens.

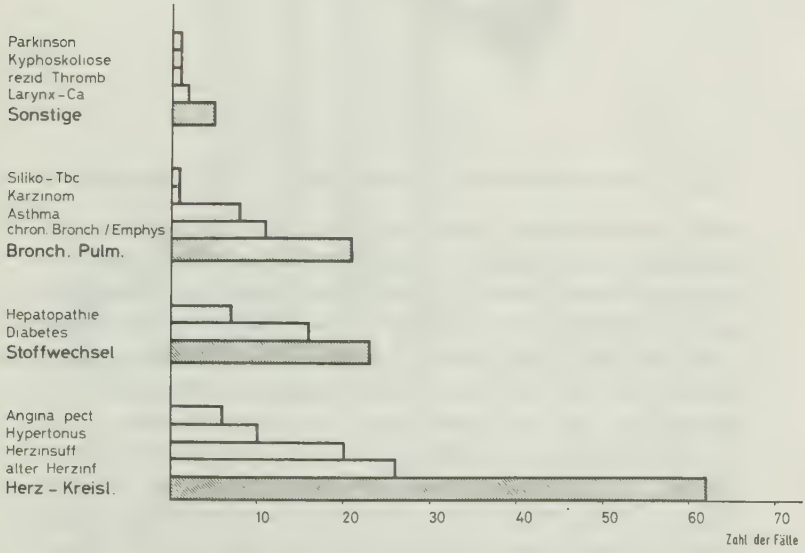


Abb.3: Die Begleitkrankheiten bei 85 von 128 Patienten

3.113 Akutes Beschwerdebild

Dauer und Art der Beschwerden gaben neben der körperlichen Untersuchung oft bereits Auskunft über das Stadium und die Schwere der Erkrankung. Die Dauer der Beschwerden wurde von 57% der Patienten mit mehr als 11 Tagen angegeben. 17% waren schon drei Wochen und länger krank gewesen.

Akute Verläufe zu Krankheitsbeginn gab es selten (9,6%), darunter aber befanden sich die vier Ältesten unter den Verstorbenen mit 91 Jahren im Durchschnitt.

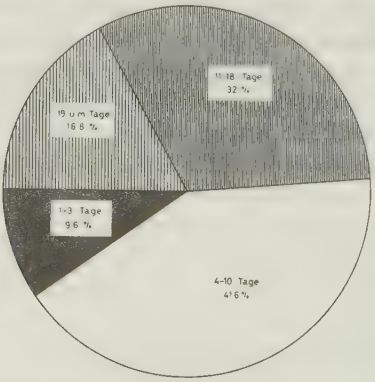


Abb.4: Dauer der akuten Beschwerden bei 125 Patienten

Erste Leitsymptome waren ein trockener Reizhusten mit Übergang in produktiven Husten. Häufiger als Retrosternalschmerz gaben die Patienten einen hustenabhängigen oft stechenden Schmerz in einer Thoraxhälfte an. Als nicht obligat, aber doch in großer Zahl, traten Intestinalbeschwerden auf wie Brechreiz, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Wie weit sie aber als Nebenwirkungen von vor der Aufnahme verabreichten hochdosierten Medikamenten (Codein, Antibiotika) anzusehen sind, war nicht kontrollierbar (67). POHLE (64) lehnt die Zugehörigkeit gastroenteritischer oder enterokolitischer Krankheitsbilder

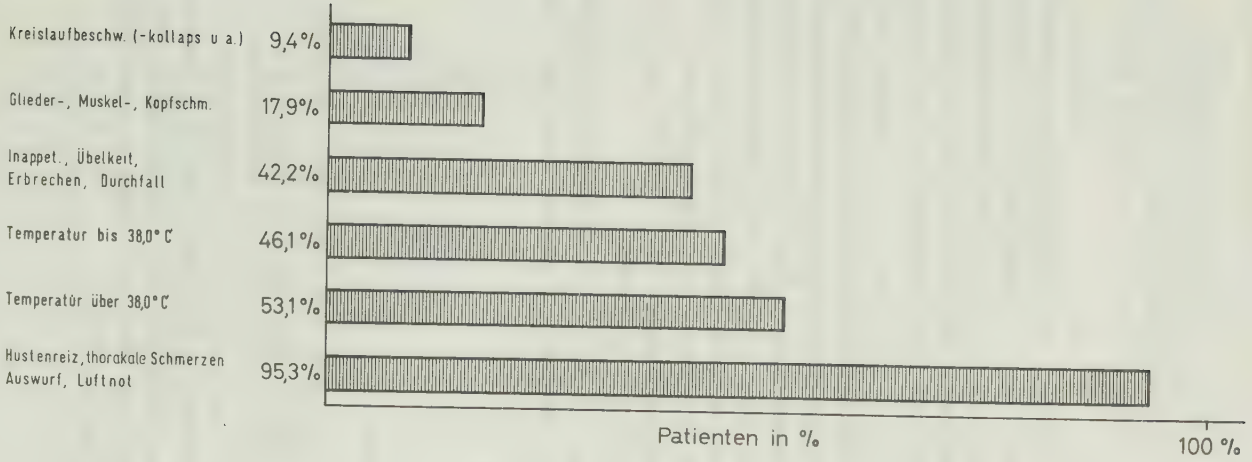


Abb.5: Das akute Beschwerdebild, angegeben von 128 Patienten

zur Influenza gänzlich ab. Diese waren auch, ebenso wie Rhinitis, Glieder-, Muskel- und Kopfschmerzen, Kreislaufdysregulationen und allgemeines Krankheitsgefühl als Einzelsymptome nicht charakteristisch, rundeten aber gemeinsam die von Fieber und Husten beherrschte Symptomatik ab (s.Abb.5).

Fieber bestand entsprechend der Beschwerdedauer bei mehr als 80% der Patienten bereits länger als 5 Tage. Der oft plötzliche Temperaturanstieg wird gelegentlich als initialer Schüttelfrost gedeutet (68). Dessen Auftreten bei der Influenza wird andernorts aber nachdrücklich bestritten (24,64).

Das Fehlen der bei früheren Epidemien häufig gesehenen Irritationen des Larynx und Pharynx, Konjunktivitiden, Exantheme und Enantheme (33,61) könnte für die Beteiligung auch anderer Erreger sprechen. Möglicherweise aber waren diese initialen Erscheinungen bereits abgeklungen. Eine Schwellung der zervikalen und submandibulären Lymphknoten lag beim Aufnahmebefund in drei Fällen vor, eine Seitenstrangangina in einem Fall.

Die von der Mehrzahl der Patienten mitgeteilten Beschwerden wiesen nicht die Zeichen der akuten typischen Influenza auf.

3.12 Aufnahmebefund

Die physikalischen Lungenbefunde entsprachen insgesamt mit 133 (97%) von 138 Patienten der sich aus der Anamnese ergebenden Zahl bronchopulmonaler Beschwerden. Überwiegend wurden feuchte fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche gehört (63,1%), dabei häufig Klopfschalldämpfung über einer, seltener über beiden Lungen. Die klinische Diagnose einer Pneumonie wurde nur nach röntgenologischer Sicherung gestellt.

Unter Allgemeinzustand wurden in Abb.6 zusammengefaßt:

1. Zyanose, die auf eine O_2-Untersättigung im Rahmen kardialer oder respiratorischer Insuffizienzen hinwies,
2. Dyspnoe,
3. Exsikkose,
4. Ernährungszustand und
5. Psychisches Verhalten.

Die gemessenen Temperaturen stimmten mit den anamnestisch angegebenen so überein, daß sie hier nicht noch einmal aufgeführt wurden. Besondere, relativ häufige Merkmale waren Lebervergrößerung bei 25, abdomineller Druckschmerz bei 18 und Nierenklopfschmerz ein- oder beidseitig bei 12 Patienten. Diese Organbefunde wollen wir im Zusammenhang mit weiteren Untersuchungsergebnissen zu deuten versuchen.

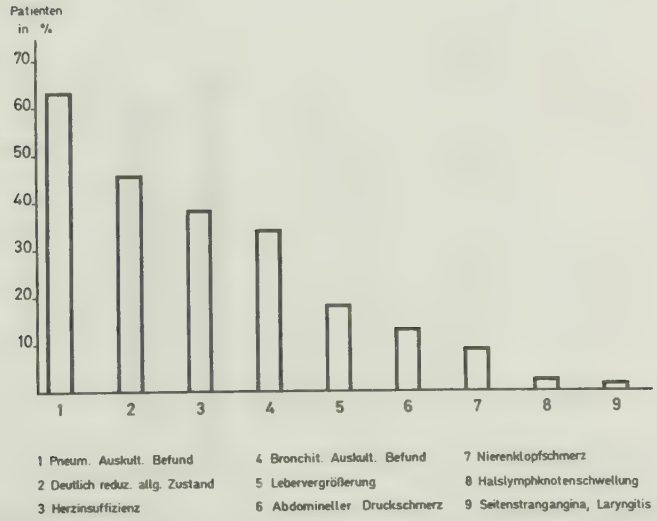


Abb.6: Aufnahmebefunde von 138 Patienten

3.13 Klinisch-Chemische Befunde

Die hier besprochenen Laboruntersuchungen wurden nicht bei allen Patienten durchgeführt. Im einzelnen war das Krankheitsbild ausschlaggebend für deren Notwendigkeit. Ein- und Zweistundenwerte der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie die Leukozytenzahlen gehen aus Abb.7 hervor. Von diesen mehrmals wiederholten Untersuchungswerten nahmen wir die des Aufnahmetages oder des ihm folgenden. Bei der Interpretation ist die Anamnesedauer von mehr als 4 Tagen bei fast 90% der Patienten von Bedeutung, denn bei ausbleibender Entfieberung nach dem 3. - 5. Krankheitstag mußte im allgemeinen auf eine bakterielle Superinfektion geschlossen werden. Hierfür sprachen die oft hoch beschleunigte BSG und die teilweise stark erhöhten Leukozytenzahlen. Beide blieben in der Mehrzahl über lange Zeit konstant. Von 123 Patienten war die Senkung bei 107 mittel- bis hochgradig beschleunigt. Der höchste gemessene Einstundenwert betrug 153 mm.

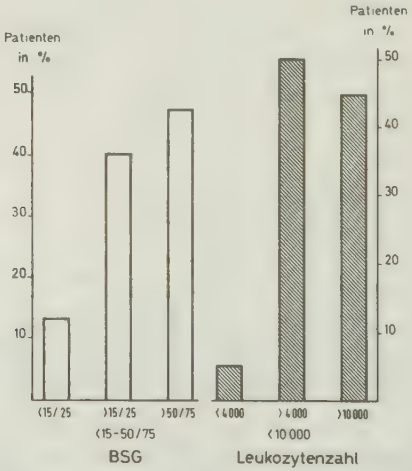


Abb.7: BSG(mm) von 123 Patienten und Leukozytenzahl(mm^3) von 136 Patienten

Die Leukozytenzahl lag bei der Hälfte der Fälle noch im normalen Bereich. Deutliche Leukozytose bestand bei fast 45%, Leukopenie bei 5% der Patienten. Höchster gemessener Leukozytenwert war 26 000/mm^3. Diesen Rahmen sprengte eine Zahl von 99 000/mm^3 bei einer akuten Leukose.

Von 84 Patienten lagen Differentialblutbilder vor. Davon waren neben 32 Lymphopenien (21 mit Leukozytose) und 3 Lymphozytosen (einhergehend mit Leukopenie) zu erwähnen eine akute Leukose, ferner einige Male 6 bis 9 stabkernige neutrophile Zellen als Zeichen der Linksverschiebung, selten 2 oder 3 atypische Zellen und 2 mal toxische Granula, in einem Falle bei positiver Komplementbindungsreaktion auf Influenzavirusantikörper sowie positiver Cardiolipin-Ausflockung und positiver Meinicke-Klärungs-Reaktion.

Ebensolche oder leicht abweichende Befunde finden sich auch in Beschreibungen der Grippeepidemie von 1957/58 (50,60). Die hohen Blutsenkungsgeschwindigkeiten waren im Vergleich zu jenen außergewöhnlich, sie wurden 1969/70 aber nicht nur von uns beobachtet (15,39,68). Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt waren in 14 von 137 Fällen erniedrigt, darunter befanden sich die schon erwähnte akute Leukose, außerdem eine Gravidität (mens VI) und ein wenige Wochen vorausgegangener Abort.

Kurz seien die Urinbefunde mitgeteilt: Der Urin war positiv auf Glukose bei 15, auf Eiweiß bei 29, auf Urobilinogen bei 6 und auf Nitrit bei 2 Patienten. Er enthielt Erythrozyten und Leukozyten bei 7 und entzündliche Sedimentveränderungen bei 4 Patienten.

Serumtransaminasen (SGOT, SGPT) waren bei 26 Patienten erhöht.

Von den bei 133 Patienten vorgenommenen und bei 40 im pathologischen Bereich gelegenen Kreatininbestimmungen normalisierten sich im Verlauf 20, 6 blieben gleich und 14 verschlechterten sich. Dabei wurden 2 Maximalwerte

um 47 mg/l und 3 über 65 mg/l erreicht.

Unter den Serumelektrolyten interessierte besonders die Kaliumkonzentration. Diese war in 11 Fällen erhöht und in 14 erniedrigt bei Bestimmungen von 114 Patienten. KUNERT und Mitarb. (45) berichten 1969/70 über Hypokaliämien bei 30% ihrer Grippekranken. Sie erwägen als Ursache hierfür Mangelernährung (Inappetenz), Vordigitalisierung und vermehrte Kaliumausscheidung durch die Niere.

Insgesamt wurden 28 Serumelektrophoresen durchgeführt, davon waren 7 unauffällig. In 12 Fällen zeigten sich Erhöhungen der α_2- und β-, sowie der γ-Globuline als Ausdruck sowohl akuter als auch chronischer infektiöser Serumproteinveränderungen.

Die Blutgasanalysen von 20 Patienten mit respiratorischen Komplikationen ergaben in 4 Fällen Werte im Normbereich. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) war erniedrigt in 15, P_aCO_2 erhöht in 10, erniedrigt in 4 und der pH azidotisch in 5 und alkalisch in 8 Fällen. Die Blutgasanalysen, nur bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz durchgeführt, entsprachen sicherlich den Erwartungen. Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, daß von JOHANSON und Mitarb. (40) bei Influenzapatienten ohne wesentlichen Atemeinbußen und respiratorischen Vorerkrankungen erniedrigte P_aO_2 gemessen wurden. Als Ursache hierfür wurden Diffusions- und Verteilungsstörungen infolge des viralen Schleimhautbefalls auch des terminalen Bronchialtraktes vermutet.

3.131 Serologische Befunde

Die Komplementbindungsreaktionen (KBR) auf Influenzavirus waren hier von hauptsächlichem Interesse. Bei viralen Infektionen steigt der Aussagewert eines erhöhten Titers, wenn seine Bewegung, d.h. Anstieg oder Abfall, bekannt ist. Bei einem Titer mit einer Serumverdünnung von 1:20 und darunter ist auf eine eben durch-

gemachte Influenzainfektion mit nur großer Unsicherheit zu schließen, da es sich hierbei um Resttiter weiter zurückliegender Infektionen, um eine anamnestische Reaktion oder um einen Boostereffekt handeln kann (45,85). Dennoch werden Titer von 1:10 als hinweisend (48), von 1:40 als beweisend angesehen, bei jüngeren Patienten sogar Titer von 1:20 (31,72).

Serologische Untersuchungen wurden stichprobenartig durchgeführt sowie aus differentialdiagnostischen Erwägungen. Von 31 vorgenommenen Komplementbindungsreaktionen fielen 12 negativ aus. Titerhöhen von 1:10 bezw. 1:20 in je einem Fall werden besonders erläutert. Eine Übersicht über die Titer ab 1:40 gibt Tab.I.

Titer	Pat.Zahl	einmal. Bestimmung	zweimal.Bestimmung gleich	Abfall	Anstieg
1: 40	7	4	2	1	-
1: 80	1	1	-	-	-
1:160	3	-	-	3	-
1:320	5	1	-	3	1
1:640	1	-	-	1	-
	17	6	2	8	1

Tab.I: Höhe und Verlauf der Titer ab 1:40 bei der KBR auf den Influenzavirustyp A_2/Hong Kong/1/68

Die Zweitbestimmungen erfolgten in achttägigem Abstand zur ersten. Bis auf eine Ausnahme, Patient F.H., Aufn. Nr. 981703261, bei dem der Antikörpertiter um drei Stufen anstieg, zeigten die acht übrigen Titerbewegungen einen Abfall. Patient F.H. war am 8. Tag der Erkrankung aufgenommen worden. Die Anamnesedauer der acht anderen Patienten wurde zwischen 12 und 35 Tagen angegeben. Bei diesen Patienten mußte die Infektion, entsprechend der erfahrungsgemäß benötigten Zeitspanne für diesen

Titerabfall (31,51), mehrere Wochen zurückliegen. Bei ihrer Erkrankung konnte es sich also um Komplikationen, d.h. spätere bakterielle Infektionen handeln.

Bemerkenswert war bei allen in Tab.I aufgeführten Patienten ein auch gegen den Stamm A_2/Berlin/65 vorgefundener, jeweils um ein bis zwei Stufen niedriger liegender Antikörpertiter als bei A_2/Hong Kong/1/68. Titer von 1:10 bezw. 1:20 bei der KBR auf den Stamm A_2/Hong Kong/1/68 waren in je einem Fall sicher als anamnestische Reaktion zu bewerten: Bei Patient A.H.,Aufn.Nr. 951102261, lag zugleich eine einmalig bestimmte Titerhöhe gegen Coxsackievirusantikörper (Typ B_4) bei 1:2048, und bei Patient E.H., Aufn.Nr. 290310512, eine weniger hohe gegen Ornithose- bei 1:80 und gegen Mumpsvirusantikörper bei 1:20. Sendai- und Adenovirusinfektionen schienen vereinzelt abgelaufen zu sein, doch kamen nur niedrige Titer vor. Bei allen serologisch nachgewiesenen Grippeerkrankungen ließ sich eine Bevorzugung bestimmter Altersgruppen nicht erkennen.

Influenzavirus-Isolierungen, serologische Nachweise mit der KBR und dem Hämagglutinationshemmungstest (Hirst Test) erwiesen in Deutschland (43,44) und anderen Ländern (5,8, 56) die Häufung des Stammes A_2Hong Kong/1/68. Wie aus allen Bundesländern und West Berlin zusammengetragene Aufstellungen von KNOCKE und Mitarb. (43,44) zeigen, konnten allein in West Berlin um die Jahreswende 1969/70 über 300 signifikant erhöhte Titer ausschließlich dieser A_2-Stamm-Variante aufgewiesen werden. Hiernach handelte es sich um einen erneuten epidemischen Ausbruch des erstmals 1968 in Form einer leichteren Grippewelle aufgetretenen Erregers. Daneben erbrachten weitere serologische Untersuchungen den Nachweis vereinzelter Coxsackie-, Echo-, Adeno-, Influenza B und C-, Parainfluenza-, Mumps-, Herpes simplex-, Ornithosevirus- und Mycoplasma pneumoniae-Infektionen.

3.132 Bakteriologische Befunde

Während die serologischen Daten als repräsentativ für das Krankengut gelten konnten, war dies für die wenigen Erregernachweise aus dem Sputum kaum möglich. Es muß in diesem Zusammenhang kurz auf die Problematik von bakteriellen Sputumuntersuchungen eingegangen werden. Das expektorierte Sputum passiert in jedem Fall die Mundhöhle, und deshalb besteht immer die Möglichkeit zur Kontamination mit der Mundflora. Eine adäquate mikrobiologische Sputumdiagnostik kann daher nur bronchoskopisch oder durch mehrfache Sputumwaschung erfolgen. Diese technischen Voraussetzungen waren damals nicht gegeben.

Herkömmliche bakteriologische Untersuchungen bei 6 Patienten wiesen Escherichia coli in 4, Erreger der Candida-Gruppe in 3, Hämophilus influenzae, grampositive Kokken, gramnegative Stäbchen und Aerobacter aerogenes in je einem Fall auf.

Im Gegensatz zu früheren Mitteilungen anderer Autoren (33,59,60,61,76) wurde bei dem vorliegenden Krankengut weder klinisch noch bakteriologisch die Aktivierung früherer Lungentuberkulosen nachgewiesen.

3.14 Elektrokardiogramm

Die kardiale Beteiligung bei der Grippe ist bekannt und hat seit jeher wesentliche Beachtung gefunden (15,38, 45,48,49,50,59,61,64,66,76). Wie einerseits vorbestehende Erkrankungen des Herzens den Verlauf einer Influenza maßgeblich mitbestimmen können (54), besteht andererseits gleichzeitig die Disposition für eine akute Verschlechterung kardialer Grundleiden wie Koronarinsuffizienz und rheumatischer und degenerativer Endokard- und Myokardschäden. Dekompensationen, insbesondere auch bei vorbestehender arterieller Hypertonie, treten gehäuft auf.

Als eine kardiale Komplikation ist auch bei nicht vorgeschädigtem Herzen die Grippemyokarditis gefürchtet. Bei akuter Grippe zeigt das EKG kaum typische Veränderungen. Myokarditis im Frühstadium wird klinisch seltener diagnostiziert als pathologisch-anatomisch (21,33,47,64). In typischer Form manifestiert sich die Myokarditis ebenso wie andere schwere Kreislaufstörungen erst in einer Zeit bis zu 6 Wochen nach der akuten Grippeerkrankung.

Am Herzen können morphologisch bei viralen und bakteriellen Infektionen Epikard, Myokard, Reizleitungssystem und Perikard betroffen sein. Elektrokardiographische Veränderungen sind häufig auch zurückzuführen auf allgemeine, toxisch bedingte Störungen des peripheren Gefäßsystems, der Vasomotoren und des vegetativen Nervensystems sowie auf pulmonale Komplikationen. Sie können Herzbeteiligung vortäuschen aber auch verdecken (41).

Die Untersuchungen an unserem Krankengut zeigten, daß nach der Art und Häufigkeit der pathologischen Veränderungen im EKG nicht nur Patienten mit Herzvorerkrankungen betroffen waren. Ein EKG wurde von 127 Patienten angefertigt und war bei 107 auffällig. In einzelnen Fällen war es kaum möglich, zu beurteilen, wie lange und in welchem Ausmaß Schädigungen bereits vorher bestanden hatten. Auch ein Kontroll-EKG in größerem Zeitabstand mit noch auffälligem Befund war nicht beweisend dafür, daß es sich um einen manifesten Grippeschaden handelte, da reversible Veränderungen nach Grippeerkrankungen oft noch wochen- bis monatelang bestehen bleiben. Zum Nachweis chronischer kardialer Schäden auf der Basis einer Influenzainfektion wären daher im Einzelfalle Kontrolluntersuchungen über lange Zeiträume erforderlich gewesen.

Bei Ausschluß der höchstwahrscheinlich vorbestehenden EKG-Veränderungen verblieb ein beträchtlicher Rest von 45 Patienten, bei denen wir das gegenwärtige Krankheitsgeschehen verantwortlich machen konnten für Rhythmus-, Repolarisations- und intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen.
In wie weit viele der in Abb.8 im einzelnen aufgeführten

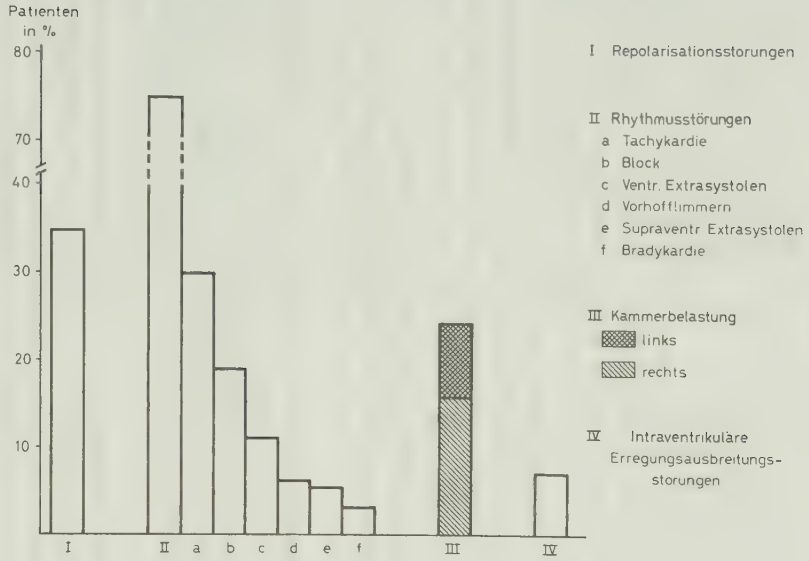


Abb.8: EKG-Befunde bei 107 Patienten

EKG-Befunde kardialen Ursprungs waren, ließ sich letztlich nicht feststellen.

Eine ausgeprägte Myokarditis, auf die das gemeinsame Auftreten einiger dieser Störungen hinweisen kann, sahen wir nicht. Sie wurde auch weder in unserem Sektionsmaterial noch in dem von EMMINGER (14) 1969/70 gefunden. STÖRMER (74) betont jedoch, daß bei nachgewiesenen Myokarditiden keine auffälligen EKG-Veränderungen vorgelegen haben müssen. LOURIA und Mitarb. (54) beschrieben 1959 in ihren eingehenden Untersuchungsergebnissen nur einen mehrere Wochen nach Grippeerkrankung aufgetretenen Fall von Myokarditis, die sie aber nicht als Folge der durchgemachten Grippeerkrankung ansehen. Auch SCHUBERT und Mitarb. (68) sahen 1969/70 keinen Fall von Grippemyokarditis bei 145 Patienten, ebenso JAKOBI und GILLER 1957/58 (37). Dennoch muß mit einer Myokarditis, die klinisch unerkannt blieb, als Spätfolge einer Grippe stets gerechnet werden (21,41, 47,66).

Repolarisationsstörungen und Rhythmusstörungen, insbesondere Tachykardien, könnten Ausdruck extrakardialer Faktoren sein.

Durch Herzglykoside verursachte Repolarisationsstörungen wurden in unserer Aufstellung soweit möglich ausgeklammert. Intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen waren in 5 Fällen infarktbedingt. Insgesamt konnten im EKG 24 alte Myokardinfarkte, ein älterer und ein frischer bestätigt werden. Unter den Rechtsherzbelastungen bei 20 Patienten befanden sich 5 Fälle mit dem Bilde eines chronischen Cor pulmonale und 3 mit einem akuten Cor pulmonale. Bei zwei von diesen war die Ursache höchstwahrscheinlich eine fulminante Lungenembolie, bei dem dritten Pneumonien mit Lungengangrän.

Das EKG konnte demnach zahlreiche pathologische Veränderungen am Herzen aufzeigen, ließ aber bezüglich der Störungen des Rhythmus und der Erregung nicht die Folgerung zu, daß es sich dabei um typische, toxisch-entzündliche Schädigungen des Herzens handelte.

3.15 Röntgenologische Befunde

Von allen Patienten lagen Thoraxaufnahmen mit meist mehrfachen Verlaufskontrollen vor. Nach den von ZÜHLKE (89) durchgeführten röntgenologischen Untersuchungen an dem vorliegenden Krankengut kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

Zum Zeitpunkt der ersten Röntgenaufnahme, also am ersten oder zweiten Tag des stationären Aufenthaltes, hatten 95 Patienten pathologische röntgenologische Thoraxbefunde, und zwar:

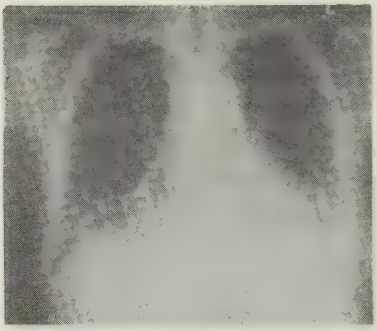
Interstitielle Pneumonie	8	(Durchschnittsalter 70,4 J.)
Lobärpneumonie	7	(" 57,8 J.)
Segmentpneumonie	11	(" 57,8 J.)
Bronchopneumonie	50	(" 65,0 J.)
Peribronchitis	19	(" 69,4 J.)

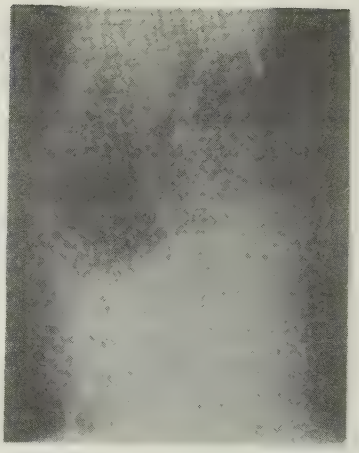
Patienten. Die Rückbildung der bronchopulmonalen Zeichnungen bei diesen 67,9% aller Patienten erfolgte zwischen 10,6 und 24,5 Tagen, und zwar im einzelnen durchschnittlich
24,5 Tage bei interstitieller Pneumonie
23 Tage bei Lobär- und Segmentpneumonie
14 Tage bei Bronchopneumonie und
10,6 Tage bei Peribronchitis.

Die Thoraxaufnahmen der verbleibenden 45 Patienten waren unauffällig bezw. altersentsprechend. Zu diesen gehörten jedoch auch 5 Patienten mit einem nachgewiesenen Influenzavirus-Titer.

Eine pleurale Beteiligung wurde insgesamt bei 21 Patienten festgestellt in Form von abgekapselten Interlobär-, Mantel- und ein- oder beidseitigen basalen Ergüssen. Eine Entstehung und nachfolgende Rückbildung von Plattenatelektasen wurde bei 6 Patienten beobachtet.

An dieser Stelle sei noch auf die mögliche Diskrepanz zwischen klinisch-physikalischen und röntgenologischen Befunden bei Lungeninfiltrationen hingewiesen. Mit beiden Untersuchungen wurden bei den bronchopulmonalen Befunden zahlenmäßig gleiche Größenordnungen erreicht.





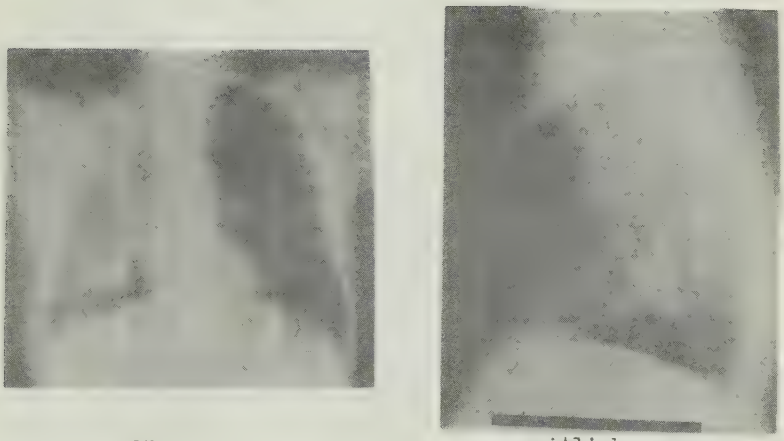
ap seitlich

Abb.9:

Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen von Pat. J.R., männl., 79 J., Aufn.Nr. 912511681.

Die Aufnahmen vom 19.1.1970 zeigen pneumonische Infiltrate in beiden Lungen mit Betonung der Unterfelder sowie einen linksseitigen Erguß.

Es bestand der Verdacht einer Viruspneumonie.



ap seitlich

Abb.10:

Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen von Pat. J.B., männl., 71 J., Aufn.Nr. 991408031.

Die Aufnahmen vom 11.1.1970 zeigen interstitielle Lobärpneumonien in den drei rechten Lungenlappen und eine hilifugale interstitielle Pneumonie im linken Lungenflügel.

3.16 Verlauf

Die besonders im höheren Alter sehr lange stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten war abhängig von der klinischen und röntgenologischen Rückbildung pulmonaler Befunde, der Entfieberung, Normalisierung der Sputumbefunde, der weitgehenden Rückkehr der Laborwerte zur Norm, Stabilisierung des Kreislaufs und vom Allgemeinzustand. Die Dauer der Rekonvaleszenz hing weitgehend ab vom Alter, dem Gesundheitszustand vor der Erkrankung und dem Erfolg der Therapie. Extrem lange Aufenthaltsdauer verzeichneten wir bei noch zusätzlich bestehenden oder neu hinzugekommenen Komplikationen, die einer langen Beobachtung bedurften, z.B. Thrombosen, Verdacht auf ein Karzinom oder auf Tuberkulose.

68 Patienten wurden drei Wochen und länger stationär behandelt, und 21 Patienten wiesen ebenso lange Temperaturen auf. Darunter befanden sich 14 Patienten, die wegen ergebnisloser Therapie zwischen vier und zehn Wochen, im Mittel acht Wochen, weiter behandelt werden mußten. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 19,7 Tage. Die längste Zeitdauer bis zur Entfieberung wurde für die 65 bis 74-Jährigen mit 11,9 Tagen ermittelt. Bei den darüber und darunter liegenden Altersgruppen trat die Entfieberung meist nach 8 bis 10 Tagen ein.

Wie aus Abb.11 hervorgeht, hing die Aufenthaltsdauer aber nicht allein vom Zeitpunkt der Entfieberung ab. Während 67 Patienten in der ersten Woche und 21 nach etwa drei Wochen fieberfrei wurden, konnten nur 19 Patienten nach einer und 68 nach drei Wochen entlassen werden. Das verdeutlicht das Gewicht auch der anderen o.g. Kriterien für die Beurteilung der Entlassungsfähigkeit.

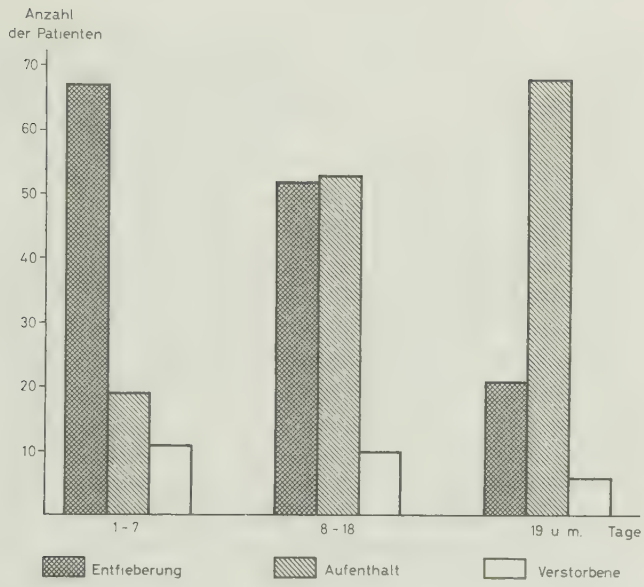


Abb.11: Beziehung zwischen Entfieberung und Aufenthaltsdauer unter Berücksichtigung der Todesfälle

Die Aufenthaltsdauer der 27 Verstorbenen, die im Mittel nicht länger als 11,2 Tage nach der Aufnahme überlebten, wurde in Abb.11 gesondert aufgeführt.

In einigen Fällen wurde bei der Entlassung nachdrücklich empfohlen, eine stationär begonnene Therapie mit Herzglykosiden oder Antibiotika ambulant weiter fortzusetzen. Einige Patienten hatten keine subjektiven Beschwerden mehr und konnten trotz noch beschleunigter Blutsenkung, erhöhter Leukozytenzahl, subfebrilen Temperaturen oder leichtem physikalischen Lungenbefund in genügendem Allgemeinzustand entlassen werden.

An fünf ausgewählten Fällen sollen im folgenden typische Krankheitsverläufe beschrieben werden:

1. Pat. H.B., männl., 32 J., Aufn.Nr. 382810101, aufgenommen am 8.1.1970. In der Vorgeschichte waren keine Erkrankungen bekannt. Jetzige Beschwerden: Inspiratorischer thorakaler Stechschmerz, Schlafstörungen, Durst und Nachtschweiß, trockener Husten ohne Auswurf und Fieber bis 40°C. Sie bestanden seit 5 Tagen.
Aufnahmebefund: 39°C Fieber, RR 110/70 mmHg, Puls 100/min. Auskultatorisch wurde ein verschärftes Atemgeräusch über der ganzen Lunge und perkutorisch eine Dämpfung über dem rechten Mittel- und linken Unterfeld gehört. Die Röntgenaufnahme am 8.1.1970 machte eine typische Bronchopneumonie im rechten Unterlappen und im linken Unterschoß deutlich.
Therapie: Tetracyclin (Reverin® i.v.) 2 Tage lang 275 mg/die, Ampicillin (Binotal®) 9 Tage lang 8 g/die, Strophantin, Euphyllin i.v., Bisolvon® und Kal. jod. im Wechsel. Die Entfieberung trat nach 9 Tagen ein, am 13. Behandlungstag stieg die Temperatur nochmals auf 38°C an. Am 13.1. war röntgenologisch ein fast vollständiger Rückgang der Infiltrationen zu verzeichnen. Die BSG am Tag nach der Aufnahme betrug 6/20mm, Leukozytenzahl 9800/mm^3, das Differentialblutbild war unauffällig. Eine KBR ergab am 9.1. Titer von 1:640 auf A_2/Hong Kong/1/68, 1:160 auf A_2/Berlin/65, 1:10 auf Sendai- und Adenovirus. Die Verlaufskontrolle am 20.1. ergab Titer von 1:40 auf A_2/Hong Kong/1/68 und 1:40 auf A_2/Berlin/65. Das EKG zeigte immer einen normalen Erregungsablauf. BSG und Leukozytenwerte waren nach 12 Tagen im Normbereich (BSG 1/2mm, Leukozyten 7600/mm^3). Die Aufenthaltsdauer betrug 13 Tage. Bei der Entlassung war noch ein geringfügig verschärftes Atemgeräusch über dem rechten Lungenmittelgeschoß zu hören.

2. Pat. E.H., weibl., 41 J., Aufn.Nr. 290310512, aufgenommen am 19.1.1970.
Die Patientin ist nie ernsthaft krank gewesen. Sie gab an, vom 25.12.1969 bis zum 5.1.1970 Grippe gehabt zu haben. Seit 7 Tagen bestanden jetzt Inappetenz, Schlafstörungen, Husten mit Auswurf und Fieber bis 39,5°C. Sie machte bei der Aufnahme einen schwerkranken Eindruck (ausgeprägte Zyanose, stark reduzierter Allgemeinzustand). Das Bewußtsein war getrübt, die Patientin hatte Sprachstörungen. Die Temperatur betrug 40,2°C, RR 105/70 mmHg, Puls 140/min. Über beiden Mittel- und Unterfeldern der Lunge waren feuchte fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche zu hören sowie eine leichte Dämpfung im rechten Mittelgeschoß. Die BSG lag bei 10/19mm, die Leukozytenzahl bei 13 000/mm^3. Das Differentialblutbild zeigte eine Lymphopenie (4 Lymphozyten). Die Elektrophorese ergab erniedrigte Albumine (39%) und erhöhte α_2- (15%) und γ-Globuline (29%). Diese Werte haben sich nach 28 Tagen normalisiert.
Kreatinin war mit 46,5 mg/l, Natrium mit 160 mval/l und Kalium mit 5 mval/l erhöht. Die Blutgasanalyse ergab einen pH von 7,445, P_aO_2 73 mmHg und P_aCO_2 26,7 mmHg. Somit lag eine respiratorische Alkalose vor. Die KBR am 22.1. hatte Titer bis 1:20 auf A_2/Berlin/65 und A_2/Hong Kong/1/68 sowie Mumpsvirus und bis 1:80 auf Ornithosevirus. Am 30.1. lag der letztere bei 1:40.
Im EKG waren Sinustachykardie und av-Block I.Grades sowie schwere, im Verlauf noch zunehmende, ventrikuläre Repolarisationsstörungen festzustellen. Röntgenologisch wurde am 19.1. eine beidseitige ausgedehnte Viruspneumonie diagnostiziert, die sich im Verlauf zurückbildete.
Therapie: Tetracycline (Reverin® i.v.) 550 mg/die, dann Vibramycin® oral 200 bis 100 mg/die über 28 Tage, Digoxin, Bisolvon® , Eisenpräparate (Hb um 11,0 g%). Die Entfieberung trat nach 8 Tagen ein, am 14. Behand-

lungstag nochmals Anstieg auf 38°C. Im Verlauf waren eine Infektanämie (Hb 11,2 g%, Hkt 35%) und profuse Diarrhöen aufgetreten. Die BSG betrug nach 14 Tagen noch 33/61mm. Nach einer Aufenthaltsdauer von 30 Tagen wurde bei der Entlassung für weitere vier Wochen die Fortsetzung einer Antibiotikatherapie empfohlen.

3. Patient H.B., weibl., 42 J., Aufn.Nr. 280606102, aufgenommen am 11.1.1970.
Die Vorgeschichte wies keine erwähnenswerten Erkrankungen auf. Jetzige Beschwerden seit 17 Tagen: Kopfschmerzen, Rhinitis, Krankheitsgefühl, Dyspnoe, Erbrechen, Schmerzen im Thorax, ausstrahlend in Schulter und Hals sowie Temperaturen bis 38,8°C. Die Aufnahme erfolgte bei 38°C in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand, RR 115/70 mmHg, Puls 100/min. Über der Lunge war links basal eine Dämpfung mit Aufhebung des Atemgeräuschs, über den übrigen Partien links sowie über dem rechten Lungenflügel Bronchialatmen und einige klingende Rasselgeräusche zu hören. Die BSG betrug 115/120mm, die Leukozytenzahl 21 000/mm^3, das Blutbild war leicht anämisch. Im Differentialblutbild zeigte sich eine Lymphopenie (14 Lymphozyten). Kreatinin war mit 13,8 mg/l vorübergehend leicht erhöht. Eine durchgeführte Pallida-KBR hatte einen Titer von 1:10. Der Erregungsablauf im EKG war normal. Der röntgenologische Befund ergab eine nicht eindeutig begrenzbare Pneumonie im linken Lungenunterlappen, einen linksseitigen Pleuraerguß, Pleuraempyem sowie Verdacht auf ein Lungenemphysem. Ein Pleurapunktat erbrachte 300 ml eitriges Exsudat. Therapie: Tetracyclin (Vibramycin® oral) 200 bis 100 mg/die 11 Tage lang, Ampicillin (4 g/die) mit Dicloxacillin (3 g/die) 2 Tage lang, Cephalotin (12 g/die) mit Gentamycin (240 bis 120 mg/die) 14 Tage lang. Bei der Gabe der Kombination Cephalotin mit Gentamycin stieg das Kreatinin vorübergehend auf 13,8 mg/l an. Die weitere Therapie konnte sich auf Inhalationen, Therapie mit Bisolvon®

und Kal. jod. im Wechsel und Atemgymnastik beschränken. Nach 13 Tagen trat Entfieberung ein. Ein Erregernachweis wurde wegen der eingeleiteten antibiotischen Therapie nicht durchgeführt. Das Pleuraempyem ging in Verschwartung über. Die Aufenthaltsdauer betrug 30 Tage.

4. Pat. I.R., weibl., 59 J., Aufn.Nr. 111801052, aufgenommen am 8.1.1970 auf der Intensivstation.
Eine Vorgeschichte war nicht bekannt. Die Dauer der jetzigen Beschwerden mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Oberbauchschmerz sowie Schmerzen in der Nierengegend und Husten mit Auswurf betrug 20 Tage. Sie hatten sich seit 3 Tagen erheblich verschlimmert. Die Patientin bot ein schweres Krankheitsbild mit blasser, livid-zyanotischer schweißiger Haut, massiver Hyperventilation und einer Temperatur von 39°C. Das Bewußtsein war leicht getrübt. Der Blutdruck betrug 100/60 mmHg, Puls 150/min. Klinisch imponierten ausgedehnte Pneumonien. Die Leukozytenzahl betrug 25 800/mm^3. Im Differentialblutbild fanden sich 5 Stabkernige, 1 Lymphozyt und 6 Monozyten. Kreatinin war mit 75,5 mg/l stark erhöht. Außer einer Sinustachykardie war das EKG unauffällig. Röntgenologisch wurde die beidseitige Pneumonie bestätigt.
Therapie: Ampicillin (3 g/die) und Gentamycin (120 mg/die), Infusionen und Diuretika (Lasix®), Inhalationen und Atemgymnastik. Bei plötzlichem, nicht mehr meßbarem Blutdruckabfall mit nur noch vereinzelten arrhythmischen Kammeraktionen erfolgten manuelle Beatmung und Herzmassage. Nach 90 Minuten wurden die Reanimationsversuche abgebrochen. Der Tod trat in der dem Aufnahmetag folgenden Nacht ein.
Die Autopsie ergab:
Hypertrophie des rechten und Dilatation des rechten und linken Herzens, alte Endokarditis, hämorrhagisch nekrotisierende Pneumonie, chronisch schleimig eitrige Bronchitis, Lungenödem, Lungenemphysem, frische Lungenarterienembolie, Infarkt beider Nieren, Thrombose in der Aorta parietalis, Beinvenenthrombose.
Todesursache: Fulminante Lungenarterienembolie.

5. Pat. E.P., weibl., 74 J., Aufn.Nr. 962506042, aufgenommen am 31.12.1969.
Als Begleit- und Vorkrankheiten wurden pektanginöse Beschwerden und eine Pleuropneumonie 1969 angegeben. Es bestanden seit 14 Tagen Fieber zwischen 38°C und 39°C und Husten mit reichlichem rostbraunen Auswurf. Aufnahmebefund: 38,3°C Fieber, Exsikkose und Zyanose, RR 140/80 mmHg, Puls 110/min. Im linken Lungenunterlappen basal wurden massive Infiltrationen festgestellt und über beiden Lungen ubiquitär feuchte fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche gehört. Durch eine Laryngitis war starke Heiserkeit entstanden. Die Röntgenaufnahmen ergaben eine Bronchopneumonie links basal mit Erguß. Die Blutsenkung war mit 40/70mm beschleunigt, eine Blutgasanalyse ergab eine schwere arterielle Hypoxie bei einem P_aO_2 von 49 mmHg und im Normbereich befindlichem P_aCO_2 und Standardbikarbonat. Im EKG zeigten sich supraventrikuläre Extrasystolen sowie eine beginnende Rechtsherzbelastung.
Therapie: Penicilline, Tetracycline und Chloramphenikol über einen Zeitraum von 35 Tagen. Erst nach einer Kombination von Cephalotin mit Gentamycin, die 8 Tage gegeben wurde, begann die Entfärbung des Sputums. Weitere Therapie: Digoxin, Kal. jod. und Bisolvon® . Die Entfieberung trat nach 19 Tagen ein. Die lange Aufenthaltsdauer von 32 Tagen wurde auf eine eitrige, therapieresistente Bronchitis zurückgeführt.

3.17 Komplikationen

Unter Komplikationen der Influenza versteht man eine über die zunächst auf den Respirationstrakt beschränkte Virusinfektion hinausgehende reaktive Mitbeteiligung des bronchopulmonalen- und des Herz-Kreislaufsystems. Im weiteren Sinne haben sich in der Literatur unter diesem

Begriff aber auch Funktionsbeeinträchtigungen anderer Organe wie z.B. der Nieren, der Leber oder des Zentralnervensystems eingebürgert. Neben der verschiedenartigen Virulenz des Erregers, die manchen Grippeepidemien ein charakteristisches Bild verliehen hat, wirken sich begünstigend auf derartige Krankheitsverläufe ungenügende individuelle Abwehrlage, primäres Therapieversagen sowie bestehende Grundkrankheiten aus.

Vorausgeschickt seien hier allgemeinere Zwischenfälle, die auf Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten von Arzneimitteln zurückgeführt werden mußten.

Bei 9 Patienten traten etwa 10 Tage nach Verabreichung von Ampicillin Exantheme auf. Da diese 2 bis 3 Tage nach Absetzen des Medikamentes verschwanden und ein Exanthem bei Patienten, die kein Ampicillin erhalten hatten, in keinem Falle beobachtet wurde, war ein Grippeexanthem unwahrscheinlich. Jedoch blieb ein Exanthem, das am 14. Behandlungstag auftrat, ungeklärt.

Die bereits erwähnten Kreatininanstiege wurden z.T. nach Gabe der Kombination Cephalotin mit Gentamycin festgestellt. Akutes Nierenversagen zeigten aber auch Patienten, die diese Kombination nicht erhalten hatten. In wie weit diese Beobachtungen den echten Grippekomplikationen zuzurechnen waren, mußte klinisch offen bleiben. Zwar führten JACOBI und ILKER (38) 1957/58 eine nicht näher beschriebene Nephritis unter "Komplikationen bei asiatischer Grippe" auf, und auch TRÜB und Mitarb. (76) berichteten 1957/58 über Nephritis mit tödlich endender Urämie, doch fehlen bisher schlüssige Ergebnisse, die auf einen direkten Zusammenhang dieser Befunde mit der Grippe hinweisen. 1969/70 fanden EMMINGER und KAISER (15) pathologisch-anatomisch eine hochgradige Gefäßektasie der Nieren und LINDLAR und LICHTENTHÄLER (49) gelegentlich Nierenparenchymblutungen bei Hyperämie sowie uncharakteristische degenerative Tubulusepithelschäden.

Bei 7 der 12 mit der Cephalotin-Gentamycin-Kombination behandelten Patienten kam es zu Kreatininanstiegen, die bei 5 von ihnen auch nach Absetzen dieser Kombination weiterbestanden. Bei 2 dieser 5 Patienten mußte eine Nierenvor- oder -begleiterkrankung angenommen werden. Eine Mitteilung von OPITZ und Mitarb. (62), der das teilweise identische Krankengut zugrunde liegt, beinhaltet dieses Nierenversagen bei den mit Cephalotin-Gentamycin behandelten Patienten. Die Autoren nehmen zwar einerseits einen Additionseffekt bzw. einen Synergismus in der Nephrotoxizität der beiden Einzelkomponenten an, müssen andererseits aber konstatieren, daß mit dieser Kombination gerade die besonders gefährdeten Patienten behandelt wurden. Unseres Erachtens könnte akutes Nierenversagen oder Niereninsuffizienz bei diesen Patienten nicht unbedingt das Ergebnis schädigender Nebenwirkungen der betreffenden Medikamente, sondern allein die Folge der schweren systemischen Erkrankungen, der generalisierten Gefäßregulationsveränderungen und der Tubulusepithelschäden, wie sie pathologisch-anatomisch verifiziert wurden (49), sein. WEISSBACH und Mitarb. (82) sowie EHRESMANN und FREICK (12) haben derartige Nebenwirkungen der Cephalotin-Gentamycin-Therapie nicht festgestellt.

Die Leber gilt bei der von HÖRING (33) als zyklisches Krankheitsgeschehen definierten Grippe als atypische Lokalisation. Der Frage, in wie weit die Leber entweder primär toxisch geschädigt wurde oder sekundär in Folge einer Belastung des rechten Herzens mitbeteiligt war, konnte nur anhand weniger Untersuchungsergebnisse nachgegangen werden.

Eine Lebervergrößerung bei 25 Patienten ging bei 10 von ihnen mit einer Erhöhung der Serumtransaminasen einher (SGOT, SGPT). 4 der 7 Patienten mit einer vorbestehenden Hepatopathie zeigten eine Lebervergrößerung, davon 2 mit Erhöhung der Serumtransaminasen. Bei 6 Patienten

konnte eine alleinige Lebervergrößerung aufgrund kardialer Leistungsminderung entstanden sein. Es verblieben 15 Patienten mit einer nicht erklärbar gewesenen Lebervergrößerung, bei 8 einhergehend mit erhöhten Serumtransaminasen, und 16 weitere Patienten ausschließlich mit der Erhöhung der Serumtransaminasen ohne pathologischen physikalischen Leberbefund. Wir erklären uns retrospektiv diese Befunde überwiegend als Folge akuter Rechtsherzbelastungen. Insgesamt waren die klinischen Daten nicht ausreichend für den Schluß, daß bezüglich der Leber eine besondere Topik des Influenzavirus besteht.

Andere Autoren berichten über klinisch-chemisch auffällige Leberbefunde (78) sowie vereinzeltes Aufflammen und Entstehen von Hepatitiden und reihen Hepatopathien ebenfalls unter "Komplikationen bei asiatischer Grippe" ein (38,61). EMMINGER und KAISER (15) fanden bei Autopsien verstorbener Grippekranker lediglich ein gehäuftes Auftreten zellreicher Leberödeme. Wir konnten bei unserem Krankengut keine Hinweise für einen Ikterus oder eine sogenannte Grippehepatitis finden, auch nicht in Form einer Mischinfektion mit Hepatitisvirus. Pathologisch-anatomisch fand sich lediglich in einem Falle ein Leberödem bei gleichzeitiger Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens.

Neurologisch-psychiatrische Krankheitsbilder wurden von uns in 6 Fällen beobachtet. Diese äußerten sich bei Pat. H.H., weibl., 69 J., Aufn.Nr. 011404292, in Antriebsschwäche, Denkverlangsamung und gehemmt depressiven Zuständen, bei Pat. F.L., männl., 93 J., Aufn.Nr. 772504481, in Jacksonanfällen und bei Pat. M.M., weibl., 41 J., Aufn.Nr. 912308042, in zeitweiser tiefer Somnolenz. Pat. E.H., weibl., 41 J., Aufn.Nr. 290310512: s. Verlauf. Zwei weitere Patienten, K.F., weibl., 93 J., Aufn.Nr. 770701362, und H.H., männl., 80 J., Aufn.Nr. 901466321, kamen zur Aufnahme in einem Zustand nach frischeren

zerebralen Insulten. Derartige Krankheitsbilder werden von BAROLIN und SUMMER (3) bei einem umfangreichen Krankengut während der Grippeepidemie 1969/70 in primäre und sekundäre Grippekomplikationen eingeteilt. Psychische Episoden vom exogenen Reaktionstyp wie Vergeßlichkeit, Adynamie, Verstimmtheit, tiefe Somnolenz und Antriebsstörung mit Desorientiertheit und Depressionen beschreiben die Autoren als Komplikationen während des Akutstadiums der Grippe. Für sie wird ein selektiver Befall bestimmter hypothalamischer Regionen angenommen. Sekundären Grippekomplikationen (zeitliches Intervall zwischen akuter Grippesymptomatik und Beginn neuraler Komplikation) werden von BAROLIN und SUMMER (3) u.a. zerebrale Insulte zugerechnet. Sie beschreiben einen Fall, Alter unter 50 Jahren, mit Zerebralinsult bei bezw. nach Grippe ohne vorherige kardiovaskuläre Störungen. Die Grippe wird dabei als letzter Anstoß für die zerebrovaskuläre Insuffizienz eines am Rande der Dekompensation befindlichen Gehirngefäßsystems angesehen. Eine dahingehende Interpretation der von uns aufzuweisenden wenigen Fälle sollte nicht übertrieben werden.

Die infolge schwerer Grippeerkrankung ausgelösten gravierenden kardialen und pulmonalen Komplikationen machten meist eine Verlegung auf die Intensivstation notwendig. Von 15 Patienten, die dort entweder am ersten Tag aufgenommen worden waren (8 Pat.) oder nach wenigen Tagen dorthin verlegt werden mußten (7 Pat.), verstarben 11. Kontrollierte Beatmung mit Intubation oder Tracheotomie war in 6, assistierte Beatmung in 3 weiteren Fällen erforderlich. Mehrere andere Patienten benötigten vorübergehend hohe Sauerstoffgaben. Exacerbationen von Pneumonien bis zur respiratorischen Globalinsuffizienz, meist bei Lungenvorerkrankungen, traten in fast gleicher Zahl auf (5 mal) wie protrahierte Kreislaufinsuffizienz und Herzversagen (6 mal).

Klinisch sowie pathologisch-anatomisch wurde ein Reinfarkt , der sich während des stationären Aufenthalts ereignet hatte, diagnostiziert. Bei Patient E.S., 76 J., Aufn.Nr. 94151285, mit Pneumothorax bei Emphysem, pulmonaler Hypertension, Leberverfettung und einer normochromen Anämie bestand 50 Tage lang Fieber, die BSG lag noch nach 4 Wochen bei 153/155 mm, die Leukozytenzahl bei 11 200/mm^3. Er konnte nach 2 Monaten mit der Abschlußdiagnose einer therapieresistenten eitrigen Bronchitis bei kardialer und respiratorischer Insuffizienz nach Ausschluß eines Karzinoms entlassen werden.

Zu einem Pleuraerguß mit Empyem kam es bei Pat. H.B., 42 J., Aufn.Nr. 280606102. Herpes labialis mit Konjunktivitis trat in einem und Anämien in mehreren Fällen auf. Schließlich konnten noch eine Thrombophlebitis bei Pat. C.B., 68 J., Aufn.Nr. 01211052, und eine fulminante Lungenarterienembolie in zwei Fällen (Pat. W.B., 56 J., Aufn.Nr. 140312031, und Pat. E.F., 64 J., Aufn.Nr. 060503171), letztere beide mit tödlichem Ausgang, als Verlaufskomplikation erhoben werden.

3.18 Todesfälle

Der hohe Prozentsatz von 27 Todesfällen (19,3%) bei 140 Patienten übertraf einen für das Klinikum Steglitz errechneten Durchschnitt in einer vergleichbaren grippefreien Jahreszeit von 9,7% erheblich. In der gleichen Größenordnung liegt mit 15,9% auch die Gesamtletalität eines vergleichbaren Krankengutes, von dem SCHUBERT und Mitarb. 1969/70 berichten (68).

Nach HÖPGEN und Mitarb. (32) betrug die Übersterblichkeit in Westdeutschland und West Berlin im Dezember 1969 und im Januar 1970 33%, allerdings nicht im Vergleich zu grippefreien entsprechenden Jahreszeiten, sondern zum

1. Quartal 1968, in dem sich die erste Influenzaepidemie vom Stamm A_2/Hong Kong/1/68 ausgebreitet hatte. Diese Zahl bezieht sich aber auch auf nicht stationär behandelte Personen. Während im Jahr der ersten Grippeepidemiewelle, 1968, Todesfälle nur bei über 70-Jährigen häufig waren, kam es 1969/70 in allen Altersgruppen zuannähernd gleich vielen Todesfällen.

Die Altersverteilung der von unserem Krankengut Verstorbenen geht aus Abb.1 hervor. Überwiegend waren hier die über 60-Jährigen betroffen, aber auch 7 Patienten unter 60 Jahren verstarben. Der Jüngste war 20, der Älteste 93 Jahre alt. Im Mittel lag das Alter der Verstorbenen bei 70,2 Jahren.

Die klinisch angegebene Todesursache stützte sich in 2 Fällen auf den pathologisch-anatomischen Befund: Patient M.H., 20 J., Aufn.Nr. 502111331, starb wenige Minuten nach der Aufnahme mit Kreislaufhypotension und akutem Cor pulmonale. Bei Patient M.B., 49 J., Aufn.Nr. 210203252, lag der Todesursache eine akute Leukose zugrunde.

Vergebliche Reanimationsversuche wurden bei 4 Patienten im Alter zwischen 20 und 59 Jahren aufgrund einer Herz-Kreislauf- und/oder respiratorischen Insuffizienz unternommen.

Herz-Kreislaufversagen, in 3 Fällen begleitet von Nierenversagen und respiratorischer Insuffizienz, wurde für 25 Verstorbene als klinische Todesursache angegeben, im einzelnen als: Rhythmusstörung, Hypotension, akutes Rechts- oder Linksherzversagen, periphere Kreislaufinsuffizienz, Asystolie, akuter Herztod. Ein Patient erlag einem Reinfarkt.

3.2 Pathologisch-Anatomische Befunde

Von den 27 Verstorbenen gelangten 26 zur Obduktion. Bei der folgenden Schilderung der Befunde beschränkten wir uns auf diejenigen, die im Rahmen der Diagnose "Grippe" von Bedeutung waren.

Wie bereits Herz- und Lungenaffektionen klinisch im Vordergrund gestanden hatten, so stellten sie auch pathologisch-anatomisch den größten Teil aller Befunde. Bei allen Obduzierten wurden an diesen beiden Organen eindrucksvolle pathologische Veränderungen festgestellt. Auffälligkeiten an Leber, Nieren, Gehirn, Gefäßen und übrigen Organen unterschieden sich nicht so wesentlich von denen eines unausgewählten Sektionsgutes, wie das bei EMMINGER und KAISER (15) der Fall war. Die Befunde sind im einzelnen in Tab.II aufgeführt.

Rechtsherzhypertrophie und -dilatation einschließlich dekompensiertem Cor pulmonale standen mit 23 von insgesamt 88 Herzbefunden an erster Stelle. Vielfach bestanden auch die Zeichen gleichzeitiger Links- und Rechtsherzbelastung, während das linke Herz isoliert seltener Veränderungen aufwies. Diese Befunde mußten z.T. auf ältere Endokarditiden und Myokardschäden sowie vorbestehende Lungenerkrankungen zurückgeführt werden. Die Mehrzahl ließ sich zwar als Dekompensation von Altersherzen erklären, doch waren ja 7 der Verstorbenen, die ebenfalls pathologische Veränderungen am Herzen aufwiesen, unter 60 Jahre alt gewesen. 6 von ihnen wurden obduziert. 5 dieser Autopsien ergaben folgende Befunde:

Pat. I.R., 59 J., Aufn.Nr. 111801052: s.Verlauf.

Pat. I.R., weibl., 41 J., Aufn.Nr. 292602171, aufgenommen am 8.1.1970, gest. am 23.1.1970.
(Klinische Diagnose: Kreislaufinsuffizienz, kein Anhalt für eine akute Atemwegserkrankung, starker Marasmus und Anämie bei Alkoholabusus.)

Herz		Anzahl
Hypertrophie	li	2
	re	10
	li+re	4
Dilatation	li	3
	re	10
	li+re	11
Infarkt	alt	7
	frisch	2
Fibrose		22
Endokarditis alt		13
Dekomp. Cor pulmon.		3
Hydroperikard		1

Leber	
Ödem	1

Gehirn	
Ödem	3
Enzephalomalazie	1
Frontale Blutung	1

Niere	
Infarkt	3
Ödem	2
Akute Nephrose	1
Trübe Schwellung	1

Lunge	Anzahl
Chron.Bronchitis	22
Emphysem	20
Pneumonie	18
Bronchiektasen	17
Ödem	16
Pleuritis	8
Thrombembolie	5
Atelektasen	2
Empyem	2
Gangrän	1
Abszess	1
Laryngotracheitis (nekrot.)	1
Stauungstracheo-bronchitis	1
Infarkt	1

Gefäße	
Thromben	6
Multiple Blutungen an den Extremitäten	1

Andere Organe	
Milztumor	2
Lymphknotenhyperplasie (cervikal; paratracheal; hilär)	3
Colon-Karzinom	1
Bronchiale Platten-epithelmetaplasie	1

Tab.II: Häufigkeit pathologischer Sektionsbefunde bei 26 Fällen.

Dilatation des linken Ventrikels, Fibrose des Endokards, chronische Bronchitis, Lungenödem, geringes Hirnödem, multiple bis daumennagelgroße Blutungen an den Extremitäten.
Todesursache: Peripheres Kreislaufversagen.

Pat. W.B., männl., 56 J., Aufn.Nr. 140312031, aufgenommen am 2.1.1970, gest. am 9.1.1970.
(Klinische Diagnose: Schock, Lungenembolie, Peribronchitis, Embolektomie, irreversibler Herzstillstand.)
Dilatation des rechten und linken und Hypertrophie des rechten Herzens, dekompensiertes Cor pulmonale, chronische Pneumonie, chronisch eitrige Tracheobronchitis, Randemphysem der Lunge und Atelektase, multiple Thromben in den Lungenarterien, Beinvenenthrombose.
Todesursache: Fulminante Lungenarterienembolie.

Pat. A.B., männl., 34 J., Aufn.Nr. 361401101, aufgenommen am 1.1.1970, gest. am 21.1.1970.
(Klinische Diagnose: Bronchopneumonie bei Aortenstenose, pulmonale Hypertension, Pleuraergüsse, Herzinsuffizienz und Kammerflimmern.)
Linksherzhypertrophie und Dilatation, alter Herzinfarkt, Thromben im linken Herzohr, Hydroperikard (880 g), Bronchopneumonien, Lungenödem, Stauungstracheobronchitis, zahlreiche Lungeninfarkte, Thrombembolie der Lunge, braune fibrinöse Induration des Lungengewebes, Hirnödem und -anämie, Thromben in den Cervikalvenen.
Todesursache: Myogene Herzinsuffizienz, Bronchopneumonien.

Pat. M.H., männl., 20 J., Aufn.Nr. 502111331, aufgenommen am 30.12.1969, gest. am 30.12.1969.
(Klinische Diagnose: Atemlähmung, Hautemphysem, akutes Cor pulmonale.)
Links- und Rechtsherzdilatation, ubiquitäre, konfluierende, hämorrhagisch nekrotisierende Pneumonien, nekrotisch verschorfende Laryngotracheitis, hühnereigroße Lungengangrän, kleinherdig nekrotisierende Pleuritis, Hirnödem.
Todesursache: Biventrikuläre Herzinsuffizienz.

Bei den zuletzt aufgeführten Autopsiebefunden des kurz nach der Aufnahme verstorbenen Patienten M.H. handelte es sich mit Sicherheit um einen Grippetod. Hämorrhagien und Nekrosen in Trachea, Bronchien und Lungen kennzeichnen typischerweise das pathologisch-anatomische Bild der Influenza (11,13,14,15,28,29,49,50,59,77).

Lungenarterienembolien wurden insgesamt in 5, bei den unter 60-Jährigen in 3 Fällen, davon 2 mal als Todesursache verzeichnet. Zusammen mit Thrombosen in 6 Fällen konnten diese Befunde, wie andernorts klinisch (20,78) und pathologisch-anatomisch (49) beschrieben worden ist, gehäuft bei der Grippe beobachtet werden. Bisher gelang es jedoch nicht, eine ätiologische Erklärung hierfür zu finden.

Lungenödeme kamen oft, Hirn-, Nieren- und Leberödeme weniger zahlreich und Lymphknotenhyperplasien ebenfalls seltener vor, als sie EMMINGER und KAISER (15) gefunden haben.

Bei den oben erörterten Todesfällen unter 60 Jahren bestand ein ausgeprägtes Lungenemphysem nur in einem Falle, während es bei den älteren Verstorbenen viel häufiger vorgefunden wurde. In seinem gehäuften Auftreten war das chronische substantielle, also vorwiegend senile Lungenemphysem als die besonders zu Komplikationen prädisponierende Lungenerkrankung anzusehen.

In 14 Fällen wurde pathologisch-anatomisch als Todesursache rechts-, links- oder biventrikuläre Herzinsuffizienz angegeben. Als weitere Todesursachen wurden genannt Bronchopneumonien in 5 und Lungenödem in 9 Fällen.

3.3 Diagnose und Differentialdiagnose

Bei normalem Verlauf einer Influenzaerkrankung ist eine stationäre Aufnahme nicht notwendig. Wie sich aufgrund der Analyse von anamnestischen Daten, Symptomen, klinischen, biochemischen und röntgenologischen Befunden bei den 140 Patienten ergab, ist der behandelnde Hausarzt unter dem Eindruck der akuten epidemischen Situation eher geneigt, Patienten häufiger mit der Diagnose "Grippe" oder "Grippekomplikationen" stationär einzuweisen. Hierauf wies der Anteil von Patienten mit nicht im Vordergrund stehender Grippe, sondern anderen infektiösen Krankheitsbildern hin.

Zweifellos mußte jedoch aufgrund der bronchopulmonalen Symptomatik, die sowohl klinisch als auch röntgenologisch faßbar war, in einem beträchtlichen Prozentsatz eine bakterielle Komplikation der Grippeinfektion diagnostiziert werden. Art und Ausmaß der Komplikationen waren vorherrschend von den bestehenden Vor- bezw. Begleiterkrankungen bestimmt. Auffällig war dabei der Zusammenhang von kardialen, respiratorischen und Stoffwechselkrankheiten zur Grippe. Deshalb ergab sich aus der Vielfalt der vorgelegenen Krankheitsbilder die Notwendigkeit zu differentialdiagnostischen Erwägungen

a.) zu anderen Infektionskrankheiten wie Typhus abdominalis, Miliartuberkulose und Sepsis oder Ornithose, infektiöse Mononukleose und Enterovirusinfektionen (64),

b.) zu unabhängig von der gegenwärtigen Infektion bestehenden Grundkrankheiten wie Herzinsuffizienz verschiedener Genese, obstrüktiver chronischer Bronchitis, Lungenemphysem, Hepatopathien, Neuropathien und sogar zu den Symptomen des "Akuten Oberbauchs" (38).

Da viele der früheren Grippeepidemien geprägt wurden durch eine unterschiedliche charakteristische Symptomatik (14), konnte eine Diagnose auch hierdurch zusätzlich erschwert werden.

Während dieser Epidemie sind neben dem Influenzavirus auch andere virale Erreger nachgewiesen worden (8,23,43,44), (s. Serologische Befunde). Deren Erfassung dürfte nicht nur von epidemiologischem Interesse sein, sondern kann, besonders wenn es sich um spezifische Erreger handelt, mit einer exakten Diagnose auch zu therapeutischen Konsequenzen führen.

Auch Verlauf und Prognose einer Grippe hängen weitgehend ab von der rechtzeitigen Erkennung und richtigen Einschätzung der begleitenden Grundkrankheiten der Patienten. Für viele konnte angenommen werden, daß eine Influenzainfektion inapparent oder abortiv verlaufen war. Zu schweren Erkrankungen führten erst bestimmte Grundkrankheiten, häufig kombiniert mit sekundären bakteriellen Infektionen, und diese waren dann sicher als Ursache für einzelne letale Ausgänge anzuschuldigen.

Mit großen Unsicherheiten belastet ist die klinische Diagnose "Grippe" zu Beginn einer Epidemie. Sie sollte dann letztlich nur nach erfolgter Erregerisolierung oder serologischem Nachweis erfolgen dürfen.

Die während dieser Epidemie trotz erhöhter Wahrscheinlichkeit oft nicht berechtigte Bezeichnung "Grippe" synonym zu "Influenza" sollte der als erster mit dieser Krankheit konfrontierte Arzt nur unter den genannten Erwägungen wählen. Dabei sollten jegliche Wortbildungen wie "Grippaler Infekt", "Kopfgrippe", "Darmgrippe" u.s.w. vermieden werden. Sie tragen dazu bei, die Grenzen einer klaren Diagnose zu verwischen (6).

4. Therapie

4.1 Allgemeine Therapie

Die Behandlung einer unkomplizierten Grippe sollte nur symptomatisch sein. Hierzu gehören zur Verringerung des Komplikationsrisikos und vor allem der Übertragungsgefahr an erster Stelle Isolierung und Bettruhe bis zur Normalisierung der Temperatur bei Gabe von Antipyretika und Bekämpfung der Tracheobronchitis (30,35,51,57,64,84). Die Therapie muß, auch prophylaktisch, den fließenden Übergangsformen zu Komplikationen angepaßt sein.

4.2 Spezielle Therapie

Bei eingetretenen Komplikationen sind gezieltere Maßnahmen geboten.

Von dem hier zur Diskussion stehenden Krankengut mit Grippekomplikationen war bei 108 Patienten eine Digitalisierung erforderlich. Bezüglich der bronchopulmonalen Symptome wurden an 127 Patienten sekretolytische Pharmaka, und zwar Bisolvon® und Kal. jod., verabreicht. Teilweise waren zur verbesserten Schleimlösung Inhalationen mit NaCl, Mukolytika, Detergentien und Sekretolytika notwendig.

Die Indikation für Codein-Präparate ist ausschließlich bei dem unproduktiven Reizhusten in der ersten Phase der Tracheobronchitis gegeben.

8 Patienten mit toxischen Formen des Infektionsbildes bezw. ausgeprägten obstruktiven asthmoiden Symptomen erhielten Nebennierenrindensteroide.

4.3 Antibiotikatherapie

Bei der ausschließlich viralen Infektion wird die Antibiotikatherapie erfolglos bleiben und darüberhinaus das Zustandekommen einer Immunität beeinträchtigen (34), die Superinfektion durch resistente bakterielle Erreger fördern und beschleunigen (37,69) und u.U. den Krankheitsverlauf durch unerwünschte Nebenwirkungen verschlimmern. DENNIG (10) und SPIESS (73) vertreten jedoch die Ansicht, bei alten oder sehr geschwächten Personen sei auch bei rein viralen Infektionen eine prophylaktische Antibiotikatherapie indiziert, um der drohenden sekundären bakteriellen Infektion entgegenzutreten.

Der klinische Status, die Anamnese sowie die röntgenologischen und biochemischen Befunde bei unserem Patientengut wiesen auf ein hohes Maß an bakterieller Superinfektion hin. Zwar konnte im Einzelfalle häufig nicht differenziert werden zwischen bakterieller oder Viruspneumonie, doch bestand, auch in Übereinstimmung mit anderen Autoren (10,15,18,37,46,50,61,64,71,79,81,86) Einigkeit darin, bei anhaltend hohen Temperaturen oder deren erneutem Anstieg (zweigipflige sogen. Dromedarkurve) eine antibiotische Therapie einzuleiten. Diese sollte aufgrund der sich praktisch nur bronchopulmonal manifestierenden bakteriellen Infektion nach dem dann in der Regel anzutreffenden Erregerspektrum ausgerichtet werden. Da eine adäquate Keimisolierung aus dem Bronchialsekret nur bronchoskopisch oder mittels der aufwendigen Sputumwaschungen möglich ist (53), mußte in unserem Falle bei dem Mangel an bakteriologischen Untersuchungsmöglichkeiten (s. Bakteriologische Befunde) eine Antibiotikatherapie ohne Keimnachweis durchgeführt werden.

Vorwiegend werden bei Grippekomplikationen einhergehend mit Infektionen der Atemwege Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und gramnegative Erreger nachgewiesen (15,50). Empfohlen werden daher Breitbandantibiotika wie Chloramphenikol, Tetracycline und Ampicillin

sowie staphylokokkenwirksame Isoxazolylpenicilline. Die Anwendung von Antibiotikakombinationen ohne exakte klinische und bakteriologische Diagnose sollte nach REPLOH und RITZERFELD (65) sowie WALTER und HEILMEYER (80) nur sehr zurückhaltend und dann bei vital bedrohlichen Krankheitsbildern erfolgen. Als Richtlinie für die antibiotische Therapie bronchopulmonaler Infektionen können die zugleich Pharmakokinetik, Nebenwirkungen und Dosierung berücksichtigenden Empfehlungen von LODE (53) gelten.

Da sich bei dem vorliegenden Krankengut erstaunlich lange Verläufe und einzelne letale Ausgänge nicht vermeiden ließen, obwohl die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen getroffen wurden, hielten wir es für sinnvoll, den Antibiotikaeinsatz im einzelnen zu analysieren. Zwar erschien es zu weitgehend, von Erfolg oder Mißerfolg der Chemotherapie auf den zugrundeliegenden Infektionserreger und dessen Resistenzverhalten zu schließen, doch sollte angestrebt werden, für zukünftige Grippeepidemien chemotherapeutische Richtlinien zu erarbeiten.

133 Patienten erhielten Antibiotika. Die restlichen 6 Patienten entfieberten spontan am ersten bis zweiten Behandlungstag, und ein Patient verstarb bei der Aufnahme. Die Wahl und Dosierung des Antibiotikums richtete sich nach Dauer und Höhe der Temperaturen, der Schwere der klinischen - einschließlich der röntgenologischen und biochemischen - Befunde sowie nach dem zu erwartenden Erregerspektrum. Bei Erregernachweis und Resistenzprüfung in einigen Fällen bildeten diese die Behandlungsgrundlage. Jedoch mußten auch bekannte Allergien, ambulante hausärztliche Vorbehandlungen, Arzneimittelnebenwirkungen und vitale Indikationen im Einzelfall berücksichtigt werden.

Die Beurteilungskriterien für eine erfolgreiche Therapie waren einzeln oder gemeinsam Entfieberung, Entfärbung des Sputums, röntgenologische Rückbildung der Lungeninfiltrate, Rückbildung der physikalischen Lungenbefunde sowie

der entzündlichen hämatologischen Veränderungen.

Die Reihenfolge der im folgenden besprochenen Antibiotika stellten wir nach Häufigkeit der Anwendung auf.

1. Tetracycline

a.) 39 Patienten erhielten ausschließlich Tetracycline (Vibramycin® oral oder Reverin® parenteral) in einer Dosierung von 100 bis 500 mg/die, davon 23 Patienten mit Erfolg. Bei 2 Patienten muß retrospektiv vermutet werden, daß auch ohne Therapie die Krankheit den gleichen Verlauf genommen hätte. Bei 14 Patienten versagte die Therapie. 7 von ihnen wiesen ein schweres bis mittelschweres Krankheitsbild auf, ein Patient verstarb.

b.) 42 Patienten erhielten zunächst Tetracycline, und nach 6 bis 9 Tagen vergeblicher Therapie wurde auf ein anderes Antibiotikum umgestellt.

Summarisch ist festzustellen, daß bei 81 Patienten die Behandlung mit Tetracyclinen begonnen worden und bei 23 ein Erfolg zu verzeichnen war.

2. Ampicillin

a.) 20 Patienten erhielten ausschließlich Ampicillin (Binotal® parenteral oder oral) in Dosen von 4 bis 6 g/die. Bei 10 Patienten war ein Erfolg zu sehen, bei den anderen 10 mit schwerem bis mittelschwerem Krankheitsbild, von denen 3 Patienten verstarben, versagte diese Therapie.

b.) Weitere 12 Patienten bekamen ebenfalls Ampicillin und wurden nach Ausbleiben des Erfolges nach 6 bis 10 Tagen auf ein anderes Antibiotikum umgestellt.

Erfolgreich war diese Initialtherapie mit Ampicillin bei 10 von 32 Patienten.

c.) 42 Patienten bekamen Ampicillin im Anschluß an eine vorhergegangene Therapie mit anderen Antibiotika. In 22 dieser Fälle war mit großer Wahrscheinlichkeit diesem ein Therapieerfolg zuzuschreiben.

Insgesamt bekamen also 74 Patienten im Laufe der Behandlung Ampicillin, davon 32 mit Erfolg.

3. Gentamycin
a.) Ein Patient, der ausschließlich Gentamycin erhalten hatte, verstarb am ersten Behandlungstag.
b.) 5 Patienten erhielten Gentamycin ebenfalls ohne Erfolg, daraufhin nach 6 bis 9 Tagen ein anderes Antibiotikum. Die Initialtherapie mit Gentamycin, (Refobacin® parenteral) in Dosen bis 240 mg/die, blieb also erfolglos.
c.) Von weiteren 19 Patienten mit vorausgegangener erfolgloser Gabe anderer Antibiotika sprachen 5 auf diese Therapie an.
Insgesamt wurde Gentamycin an 25 Patienten mit einem Erfolg bei 6 gegeben. 5 der Patienten, bei denen diese Therapie versagt hatte, verstarben.

4. Chloramphenikol
15 Patienten erhielten nach vorheriger erfolgloser Therapie mit anderen Antibiotika Chloramphenikol.
8 Patienten zeigten eine eindeutige klinische Besserung. Alle Patienten, die dieses Breitbandantibiotikum (Paraxin®) mit einer Maximaldosis von 3 g/die bekommen mußten, boten überwiegend schwere Krankheitsbilder. 3 der 7 Patienten ohne Therapieerfolg durch Chloramphenikol oder andere Antibiotika verstarben.

5. Cephalosporine
15 Patienten bekamen Cephalotin oder Cephaloridin bis zu 12 g bzw. 4 g/die im Anschluß an vorhergegangene erfolglose antibiotische Therapie, mit Erfolg bei 2 Patienten, 4 Patienten verstarben. Bei 9 Patienten wurde das Antibiotikum gewechselt.

6. Penicillin
4 Patienten wurden initial mit Penicillin behandelt (Penicillin G durch Dauertropfinfusion) mit Maximaldosen von 40 Mill. Einheiten, jedoch ohne Erfolg. Im Laufe der

Behandlung erhielt ein weiterer Patient erfolglos Penicillin. Bei allen handelte es sich um leichtere Krankheitsbilder. Sie wurden anschließend mit anderen Antibiotika erfolgreich behandelt.

7. Antibiotika-Kombinationstherapie

Insgesamt erhielten 40 Patienten im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes eine simultane Chemotherapie mit verschiedenartigen Kombinationsformen. Ampicillin mit Isoxazolylpenicillin, Gentamycin mit Cephalosporinen und Gentamycin mit Ampicillin standen dabei im Vordergrund. Recht vernünftige Erfolge (bis zu 40%) wurden nach der Gabe von Ampicillin gemeinsam mit Oxacillin gesehen. Die anderen Kombinationsformen schienen den Einzelantibiotika in ihrer Erfolgsquote nicht überlegen zu sein. Es mußten sogar bei der Kombination Gentamycin mit Cephalotin Nebenwirkungen festgestellt werden, auf deren mögliche Ursachen im Vorhergehenden schon eingegangen wurde.

Zusammenfassend konnte bei 76 von 133 Patienten (57,2%) ein sofortiger oder während des Krankheitsverlaufes zu registrierender Erfolg der Chemotherapie angenommen werden. Die Problematik dieser Aussage wird schon durch die Vielzahl der zur Anwendung gelangten Antibiotika dokumentiert. Diese Unsicherheit in der Antibiotikawahl ist ärztlicherseits sicherlich mit dem mangelnden adäquaten bakteriellen Erregernachweis zu erklären. Weitere Faktoren für die relativ hohe Mißerfolgsrate der Chemotherapie sind zu suchen in:

a.) zu spätem Einsatz
b.) viraler Grunderkrankung
c.) breitem Erregerspektrum und Resistenz.

ad a.): Der günstigste Zeitpunkt für den sinnvollen Einsatz von Antibiotika war bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten bei der stationären Aufnahme überschritten. Weiterhin muß die in vielen Fällen bereits hausärztliche Verordnung von Antibiotika mit ineffek-

tiven antibakteriellen Spektrum und Dosierungen als resistenzfördernder Faktor diskutiert werden.

ad b.): Zweifellos mußte bei den hier zur Diskussion stehenden 133 Patienten auch ein geringer Anteil von ausschließlich viralen Krankheitsbildern vermutet werden, wenn auch deren Differenzierung aufgrund der ausführlich besprochenen Parameter nicht möglich war. Bei diesen Krankheitsbildern ist ebenfalls mit einem Nichtansprechen der Chemotherapie zu rechnen.

ad c.): Das nachgewiesene Erregerspektrum anderer Autoren (15,50) läßt vermehrt auf penicillinasebildende Staphylokokken und auch auf gramnegative Problemkeime (vorwiegend Enterobacteriaceen) schließen. Auf die besondere Schwierigkeit der Chemotherapie bei diesen Keimen sei hingewiesen. Neuere Untersuchungen u.a. von KLASTERSKY und Mitarb. (42) weisen auf die mangelnde Penetration von Aminoglykosiden (Gentamycin u.a.) in die Bronchialschleimhaut hin.

Anhand der bei dem vorliegenden Krankengut gewonnenen Erfahrungen könnte folgendes Vorgehen bezüglich der Chemotherapie sinnvoll sein:

Der Behandlungsbeginn sollte mit Ampicillin oder Tetracyclin erfolgen; nach dreitägiger Therapie sollte bei sich abzeichnendem Mißerfolg das Vorliegen von penicillinasebildenden oder gramnegativen Keimen geprüft werden. Zu diesem Zeitpunkt erscheint nach kurzfristiger Therapiepause eine vernünftige Erregerisolierung mit Resistenzanalyse zwingend notwendig. Die Polypragmasie in der Chemotherapie mit gelegentlich bedrohlichen Nebenwirkungen und die bei dem vorliegenden Patientengut festzustellende hohe Mißerfolgsquote lassen eine andere Stellungnahme nicht zu.

5. Epidemiologie

1. Charakteristisch für eine Grippeepidemie sind:
   a.) Erhöhter Krankenbestand mit respiratorischer Symptomatik,
   b.) Übersterblichkeit.

2. Sie wird verifiziert durch:
   a.) Isolierung von Influenzaviren bzw. serologischen Antikörpernachweis,
   b.) Todesursachenstatistik.

Das hier untersuchte Krankengut bot diese Kriterien in jeder Hinsicht und lieferte somit einen Beitrag zum epidemiologischen Bild der Grippe 1969/70.

Die Übersterblichkeit ist ein verwertbarer Vergleichsmaßstab zur Feststellung darüber, ob eine Epidemie stattgefunden hat (25,26,32,87). Als weiterer Parameter hierfür dient die Meldepflicht bei Grippetod (§ 3 Ziff. 2 Abs. 3 B Seuch G). Sie ist aber deshalb problematisch, weil schon der Krankheitsbegriff "Grippe" bisher - ohne serologischen Befund - klinisch diagnostische Schwierigkeiten bereitet. Hierauf gehen aus epidemiologischer Sicht STÜRZBECHER (75) anhand der Grippetodesfälle in Berlin 1968 - 1970 und ANDERS (2) ein. Die von Ort zu Ort methodisch uneinheitlich und in verschiedenem Ausmaß durchgeführten serologischen Untersuchungen reichen allein als Beweis für eine Epidemie nicht aus und machen erst recht Vergleiche mit ausländischen Angaben unmöglich. MÖBEST und RITTER (57) konnten aufgrund sehr günstiger Untersuchungsvoraussetzungen darüberhinaus einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der Zunahme der Erkältungskrankheiten und Steigerung der hierin enthaltenen Grippeerkrankungsquote finden.

"Influenza" war als Todesursache in keinem Fall weder klinisch noch pathologisch-anatomisch angegeben worden. Die Bezeichnungen der Todesursachen ließen sich nicht in

den von der World Health Organization (WHO) ausgegebenen und verbindlichen Diagnoseschlüssel einordnen, der bei Grippetod die Positionen:
"470: nicht näher bezeichnete Grippe,
471: Grippe mit Pneumonie,
472: Grippe mit sonstiger Beteiligung der Atmungsorgane,
473: Grippe mit Beteiligung des Nervensystems"
umfaßt (36). Hieraus könnte gefolgert werden, daß die unkomplizierte Grippe selten, Begleiterkrankungen oder hinzutretende Komplikationen jedoch häufig zu Todesfällen führten.

Die klinische Todesursachenbezeichnung resultiert aber aus Angaben über
a.) den Endzustand bei Todeseintritt,
b.) das unmittelbar den Tod herbeiführende Leiden,
c.) die ursächlich vorausgegangenen Leiden und
d.) andere wesentliche zur Zeit des Todes bestandene Krankheiten.
Sie allein kann deshalb nur in beschränktem Maße statistisch verwertbar sein. Erst in Verbindung mit pathologisch-anatomischen Sektionsbefunden führt sie zu einer verwendbaren Aussage. Unsere Analyse der pathologisch-anatomischen Befunde machte vermehrt Anzeichen erkenntlich, die in Einzelfällen zumindest die Möglichkeit einer Bescheinigung über Tod durch Grippe im Sinne des ICD (36) einbeziehen.

Daher sind epidemiologische Folgerungen aus Todesursachen letztlich dann sinnvoll, wenn ein möglichst umfassendes Sektionsgut vorliegt.

6. Schlußfolgerungen

Aufgrund der vorliegenden Befunde und des Verlaufes kann gefolgert werden, daß es sich bei dem untersuchten Patientengut in der überwiegenden Mehrzahl nicht um die eigentliche Influenzainfektion gehandelt hat, sondern daß die komplizierenden Auswirkungen oder Folgeerscheinungen der Grippe im Vordergrund standen. Anhand der hohen Leukozytenwerte, der deutlich beschleunigten BSG, der massiven bronchopulmonalen klinischen als auch röntgenologischen Veränderungen, der eindrucksvollen pathologisch-anatomischen Befunde und des langwierigen Verlaufs kann angenommen werden, daß die Patienten zumeist an bakteriellen Komplikationen litten.

Prädestiniert hierfür erschienen Patienten mit bronchopulmonalen, kardiovaskulären und Stoffwechselgrundleiden, wie die Analyse der anamnestisch bekannten Vorerkrankungen erbrachte. Da die Zahl der Vorerkrankungen mit zunehmendem Alter ansteigt, war auch bei dem vorliegenden Patientengut der Altersgipfel zwischen 65 und 70 Jahren zu ermitteln. Die unbefriedigende Therapie, der langwierige Verlauf und die hohe Letalität wurden bestimmt von der Virulenz des Influenzavirus, von der bakteriellen Sekundärinfektion und von den bestehenden Grundkrankheiten.

Da eine besondere Disposition zu Grippekomplikationen bei Personen über 60 Jahren besteht, ist eine Verringerung der Risikofaktoren gerade in diesen Altersgruppen notwendig. Hierzu können folgende Maßnahmen beitragen:

1. Die frühzeitige Verabreichung von Antibiotika entsprechend unseren Therapievorschlägen; bei über drei Tagen hinaus bestehendem Fieber und Zeichen für mangelnde Ansprechbarkeit der Chemotherapie sollte ein adäquater Erregernachweis mit Resistenzbestimmung erfolgen.

2. Eine ständige intensive Verlaufsbeobachtung kardiovaskulärer, bronchopulmonaler und stoffwechselbedingter

Grunderkrankungen während einer Grippeepidemie.

3. Die Durchführung einer wirksamen Grippeschutzimpfung sollte angestrebt werden.

7. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie über 140 Patienten mit der Diagnose "Grippe" oder "Grippekomplikation", die vom 29.12.1969 bis zum 31.1.1970 in das Klinikum Steglitz eingeliefert wurden, wurden Anamnese, Verlauf, Diagnose, Therapie und Todesursachen im einzelnen aufgeschlüsselt. Ursächlich konnten vorwiegend bakterielle Komplikationen bei vorbestehenden Grunderkrankungen nachgewiesen werden. Die Problematik der Therapie, der langwierige Verlauf und die hohe Letalität wurden eingehend besprochen und im Vergleich mit der vorliegenden Literatur diskutiert. Als Schlußfolgerung wurde angestrebt, im Hinblick auf gleichartige Epidemien verbindliche Empfehlungen für die ärztliche Verhaltensweise abzuleiten.

8. Literaturverzeichnis

1 ALEXANDER,M. (pers.Mitt.)

2 ANDERS,W. Die Grippe in Zahlen. Berl.Ärztekammer 7: 339-341 (1970).

3 BAROLIN,G.S. und SUMMER,K. Neurologisch-psychiatrische Krankheitsbilder während der Grippeepidemie 1969/70 Wien med.Wschr. 121: 134-142 (1971).

4 Berliner Statistik, Statistische Berichte Statistisches Landesamt Berlin. AI 3 - j / 69 (30.Nov.1970).

5 BERTRAND,A., BRUNEL,D., JANBON,F. et BOSC,E. La grippe durant l'hiver 1969-1970 Presse méd. 79: 294 (1971).

6 BRAUN,R.N. Über die Definition, Diagnostik und Differentialdiagnostik der Grippe unter der Berücksichtigung der Situation in der Allgemeinpraxis. Landarzt 47: 49-55 (1971).

7 CACCIARI,C., MARTELLI,A. e MALAGUTI,P. Considerazioni clinico statistiche su 221 ricoverati nel periodo novembre 1969 - febbraio 1970 affetti da "influenza". Boll.Sci.Med. 142: 130-136 (1970).

8 CHIPAUX-HYPPOLITE, C. et TAMALET,J. L'épidémie de grippe de l'hiver 1969-70 à Marseille. Marseille Médical 1o7:895-897 (1970).

9 DAVENPORT,F.M., MINUSE,E., HENNESSY,A.V. and FRANCIS,T. Interpretations of influenza antibody patterns of man. Bull.World Hlth Ass. 41: 453 (1969).

10 DENNIG,H. Die antibiotische Behandlung bei Bronchialkrankheiten und Pneumonien. Münch.med. Wschr. 106: 1269-1276 (1964).

11 EGGERS,H.J. Viren als Krankheitserreger. Dtsch.med. Wschr. 95: 473-477 (1970).

12 EHRESMANN,U. und FREICK,H. Antibiotikakombination: Cephalotin-Gentamycin als Initialbehandlung schwerer akuter Infektionen. Therapiewoche 20: 2919-2927 (1970).

13 EMMINGER,E. Plötzlicher Tod bei asiatischer Grippe. Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med. 47: 291-294 (1958).

14 EMMINGER,E. Über das morphologische Erscheinungsbild der Grippe. Landarzt 47: 45-48 (1971).

15 EMMINGER,E. und KAISER,H. Grippe 1969/70. Münch.med.Wschr. 112: 265-270 (1970).

16 GERMER,W.D., WÜLFING,G., SCHAUB,R. und DAUBERT,K. Besonderheiten der Grippeepidemie 1957-58 Medizinische ii: 1228-1232 (1958).

17 GILLE,G., GRABORN,T., HAGMANN,M., HEDLUND, P., HEDSTRÖM,C.-E., JERNELIUS,H., KAHLMETER,O., LINDGREN,J., LYCKE,E., RYDENSTAM,B., SVENSSON,R. och WINGSTRAND,H. Hongkong-influensa i Väst-Sverige. Nord.Med. 84: 992 (1970).

18 GIRBAL,J.-P., CHIPPAUX-HYPPOLITE,C. et TARANGER,J. L'épidémie de grippe 1969-1970 à Marseille. Marseille Médical 107: 891-894 (1970).

19 GRANDIEN,M., EPSMARK, A., HENRICSSON,L. och LINDBERG,J. Hongkonginfluensa - patologiska och virologiska fynd i ett obduktionsmaterial. Nord.Med. 84: 993 (1970).

20 HAFERKAMP,O. und MATTHYS,H. Grippe und Lungenembolien. Dtsch.med. Wschr. 95: 2560-2562 (1970).

21 HEINECKER,H. und KEMPER,F. Über den Einfluß der Influenza-Infektion auf Herz und Kreislauf. Vergleichende klinische Beobachtungen bei zwei Grippeepidemien. Dtsch.med.Wschr.81: 703-706 (1956).

22 HENNEBERG,G. Poliomyelitis- und Influenza Schutzimpfung. Therapiewoche 110: 110-116 (1958).

23 HENNEBERG,G. Über die Grippe 1968-1970. Münch.med.Wschr. 112: 1229-1233 (1970).

24 HENNEBERG,G. Grippe und Grippeschutz. 2.Frankfurter Podiumsgespräch. Deutsches Grünes Kreuz 1971.

25 HENNESSEN,W. Grippeschutzimpfung. Landarzt 47:56-61 (1971).

26 HENNESSEN,W. Grippe und Grippeschutz. Berl.Ärztekammer 7: 350-352 (1970).

27 HENZE,B. (persönl.Mitt.)

28 HERRMANN,R.E., OGURA,G.J., JOHNSON, E.S., TOLL,H.W. and WHITE,W.C. Respiratory deaths associated with asian influenza epidemic. J.amer.med.Ass. 166: 467-471 (1958).

29 HERS,J.F.Ph., GOSLINGS,W.R.O., MASUREL,N. and MULDER,J. — Death from asiatic influenza in the Netherlands. Lancet vol. CCLXXIII, ii: 1164-1165 (1957).

30 HERZBERG,K. — Die Epidemiologie und Virusdiagnose der Influenzapandemie 1957/58. Verh. dtsch.Ges.inn.Med. 65: 735-752 (1959).

31 HERZBERG,K., MAY,G. und REUSS,K. — Untersuchungsergebnisse aus der Influenza-Pandemie 1957/58. Z.Hyg. 145: 111 (1958).

32 HÖPKEN,W., WILLERS,H., KNOCKE,K.-W. und WOHLRAB,R. — Influenza-A_2-Hongkong-Epidemie in der Bundesrepublik Deutschland und Berlin-West. Gesundh.und Desinf. 62: 33-34 (1970).

33 HÖRING,F.O. — Zur Klinik der Influenzaerkrankungen 1957. Abhandlungen aus dem Bundesgesundheitsamt (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958).

34 HÖRING,F.O. — Der grippale Infekt, das Zwischenglied von manifester und latenter Virusinfektion. Ärztl.Mitt. ii: 1740-1744 (1960).

35 HOPE-SIMPSON,R.E. — First outbreak of Hong Kong Influenza in a general practice population in Great Britain. A field and laboratory study. Brit.med.J. iii: 74-77 (1970).

36 ICD — 8. Revision. Statistisches Bundesamt Wiesbaden 1968.

37 JACOBI,J. und GILLER,H. — "Grippe" (Klinisches Referat). Verh. dtsch.Ges.inn.Med. 65: 765-776 (1959).

38 JACOBI,J. und ILKER,H.-G. — Virologische und klinische Erhebungen während der Influenza-Pandemie 1957. Ärztl. Wschr. 13: 251-257 (1958).

39 JARSTRAND,C. och TUNEVALL,G. — Influensa med och utan bakteriell superinfektion. Nord.Med. 84: 992-993 (1970).

40 JOHANSON,W.G., PIERCE,A.K. and SANFORD,P.J. — Pulmonary function in uncomplicated influenza. Amer.Rev.resp. Dis. 100: 141-146 (1969).

41 JUST,H. — Grippemyokarditis. Med.Klin. 64: 2173-2176 (1969).

42 KLASTERSKY,J., GEUNING,C., MONAWAD,E. and DANEAU,D. — Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with Tracheotomy. Chest 61: 117-120 (1972).

43 KNOCKE,K.-W., HÖPKEN,W. und WILLERS,H. Bericht über die Ätiologie der Viruskrankheiten. Jahresbericht und 4.Quartal 1969. Ergebnisse der Virusdiagnostik aus 20 Laboratorien der BRD. Zbl. Bakt., I.Abt. Orig. 215, 132-136 (1970).

44 KNOCKE,K.-W., HÖPKEN,W. und WILLERS,H. Ergebnisse der Virus-Diagnostik aus 21 Laboratorien der BRD im ersten Halbjahr 1970. Zbl. Bakt., I.Abt. Orig. 216, 412-413 (1971).

45 KRENTZ,K. und HUSSELS,H. Klinischer Beitrag zur Virusgrippe 1957. Ärztl. Wschr. 13: 319-326 (1958).

46 KUNERT,W., LIETZ,W., SCHMIDT,D. und WENDTLAND,K. Klinische und röntgenologische Ergebnisse bei der Grippe-Epidemie 1969/70 im Ruhrgebiet. Med. Welt 22: 184-186 (1971).

47 KYRIELEIS,C. Pathologische Anatomie der Grippemyokarditis. Med. Klin. 64: 2171-2173 (1969).

48 LAND,W. Besonderheiten der Grippeepidemie 1957. ("Asiatische Grippe"). Münch. med. Wschr. 100: 31-33 (1958).

49 LINDLAR,F. und LICHTENTHÄLER,H. Morphologische Befunde bei der Influenza. Berl. Ärztekammer 7: 353-361 (1970).

50 LINDSAY,M.I., HERRMANN,E.C., MORROW, G.W. and BROWN,A.L. Hong Kong Influenza - clinical, microbiologic and pathologic features in 127 cases. J. amer. med. Ass. 214: 1825-1832 (1970).

51 LÖFFLER,H. Die asiatische Grippe. Praxis 47: 621-630 (1958).

52 LÖFFLER,H. Zur Grippepandemie 1957/58. Gegenüberstellung zweier Epidemien in geschlossenen Abteilungen. Helv.med.Acta 25: 390-395 (1958).

53 LODE,H. Antibiotikabehandlung bronchopulmonaler Infektionen. Tuberk Arzt 24: 65-81 (1970).

54 LOURIA,D.B. BLUMENFELD,H.L., ELLIS,J.T., KILBOURNE, E.D. and ROGERS,D.E. The pulmonary complications of influenza J.clin.Invest. 38: 213-265 (1959).

55 MACHIN,S.J., POTTER, C.W. and OXFORD,J.S. Changes in the antibody status of a population following epidemic infection by influenza virus A_2/Hong Kong/1/68. J.Hyg.Camb. 68: 497-504 (1970).

56 MANDIN,J., CLOT,J., DELPORT,H. et DESPAUX,E. Epidémie de grippe A_2 Hong-Kong à Montpellier (hiver 1969-1970). Presse méd. 79: 294 (1971).

57 MÖBEST,H. und RITTER,G. Morbidität der Erkältungskrankheiten und Grippe. Epidemiologische Langzeit-Beobachtung in der Bundeswehr. Münch. med. Wschr. 111: 870-877 (1969).

58 MOHR,W. Die asiatische Grippe. Landarzt 33: 897-898 (1957).

59 MÜLLER,H. und VEITH,G. Grippe und Grippetod 1957. Med.Klin. 52: 1901-1905 (1957).

60 OLDERSHAUSEN,H.-F.v., DRESCHER,J., SCHMOLDT,H.und LUH,W. Zur Klinik, serologischen Diagnostik und Differentialdiagnose der "asiatischen" Grippe. Medizinische i: 32-38 (1958).

61 OLDERSHAUSEN,H.-F.v. und MARSCH,W. Zum klinischen Bild der Grippeepidemie 1957/58 (unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen am Respirationstrakt). Z.Klin.Med. 156: 169-198 (1959).

62 OPITZ,A., HERRMANN,I., HERRATH,D.v. und SCHÄFER,K. Akute Niereninsuffizienz nach Gentamycin-Cephalosporin-Kombinationstherapie. Med.Welt,Berl. 22: 434-438 (1971).

63 OTTO,H.-S. Die Grippe 1969/70. Ein Beitrag aus der Sicht des klinischen Pädiaters. Berl.Ärztekammer 7: 346-348 (1970).

64 POHLE,H.D. Die Influenza. Krankheitsbild und Therapie. Berl.Ärztekammer 7: 342-345 (1970).

65 REPLOH,H. und RITZERFELD,W. Zur Frage der Anwendung von Antibiotika-kombinationen. Dtsch.med.Wschr. 92: 1319-1322 (1967).

66 RUSSEV,L., NIKOLOV, G.S. und GÜNTSCHEV,K. Klinische, pathologisch-anatomische und elektrokardiographische Besonderheiten bei der akuten Grippemyokarditis. Zschr. inn.Med. 15: 759-767 (1960).

67 SCHUBERT,R. Fehldiagnosen bei akuten und chronischen Erkrankungen des Respirationstraktes unter besonderer Berücksichtigung der Hongkong Grippe und des Bronchialkarzinoms. Therapeutische Berichte 42: 96-101 (1970).

68 SCHUBERT,R., ELL,E., LINDNER,O.und MENKE,W. Bedeutung der Grippe in der Geriatrie. Zschr.Geront. 3: 109-120 (1970).

69 SCHÜTZE,E. Aktuelle Probleme der Antibiotikaresistenz bakterieller Erreger. Internist 8: 208-214 (1967).

70 SCHULMAN,J.L. and KILBOURNE,E.D. Independent variation in nature of haemagglutinin and neuraminidase antigens of influenza virus: distinctiveness of haemagglutinin antigen of Hong Kong/68 virus. Proc. nat. Acad. Sci., Wash. 63: 326 (1969).

71 SIEGENTHALER,W. und HEGGLIN,W. Die verschiedenen Viruserkrankungen des Respirationstraktes. Internist 6: 323-338 (1965).

72 SIEGERT,R., ENDERS,G. und FALKE,D. Serologische Studie zur Epidemiologie der Influenza A_2. Arch. Hyg. Bakt. 144: 234 (1960).

73 SPIESS,H. Chemoprophylaxe und praeventive Chemotherapie gegen Infektion und Krankheit. Internist 8: 214-217 (1967).

74 STÖRMER,A. Aktuelle Grippetherapie. Münch.med. Wschr. 110: 1036-1041 (1968).

75 STÜRZBECHER,M. Erfahrungen bei der Statistik der Grippetodesfälle in Berlin. Berl. Ärztekammer 7: 365-367 (1970).

76 TRÜB,C.I.P., POSCH,J. und LAFORET,W. Zur Epidemiologie der Virus-Grippe 1957/1958 im Land Nordrhein-Westfalen. Ärztl.Wschr. 13: 424-429, 933-942 (1958).

77 URBACH,H., STELZNER, A., RAMBOW,K.-D. und TALASKA,W. Virusgrippe, grippaler Infekt und diagnostische Aufgabe regionaler Influenzalaboratorien. Z aerztl. Fortbild. 65: 165-169 (1971).

78 VIC-DUPONT,V., BAZIN, C., DIAMANT-BERGER,F. et BRUGNIAUX,J. Formes respiratoires sévères observées au cours de l'épidémie de grippe de l'hiver 1969/70. Presse méd. 78: 1781-1786 (1970).

79 WALKER,W.C., DOUGLAS, A.C., LECKIE,W.J.H., PINES,A. and GRANT, I.W.B. Respiratory complications of influenza. Lancet vol. CCLXXIII, ii: 449-454 (1958).

80 WEIGL,E., MÜLLER,G., SCHIECHE,M. und BACH,H. A_2-Hongkong-Grippe 1969 und 1970 in Eisenhüttenstadt. Dtsch. Gesundh. Wes. 25: 2149-2151 (1970).

80 WALTER,M. und HEILMEYER,L. — Antibiotikafibel. III. Aufl. (Thieme, Stuttgart 1969).

81 WEIGL,E., MÜLLER,G., SCHIECHE,M. und BACH,H. — A_2-Hongkong-Grippe 1969 und 1970 in Eisenhüttenstadt. Dtsch. Gesundh. Wes. 25: 2149-2151 (1970).

82 WEISSBACH,L., TÜMMERS,H. und RITZERFELD,W. — Pyelonephritis-Behandlung mit Gentamycin -Cephalotin. Münch. med. Wschr. 113: 265-269 (1971).

83 WHO — Influenza in the world. October 1969 - March 1970. Wkly epidem. Rec. 39: 409-423 (1970).

84 WHO Chron. — Influenza: the Hongkong Virus. 22: 528-529 (1968).

85 WILLERS,H., HÖPKEN,W. und KNOCKE,K.W. — Zur Epidemiologie der Influenza A_2 ("Asia-Grippe"). Erhebungen in Niedersachsen - 1.Quartal 1968. Münch.med.Wschr. 111: 878-884 (1969).

86 WILSON,J.B. — Influenza in general practice 1969-1970. Practitioner 205: 360-361 (1970).

87 WOHLRAB,R. — Ist die Übersterblichkeit in Grippezeiten influenzavirusbedingt? Ergebnisse des 1. Frankfurter Podiumgespräches 1969. S. 28 (Deutsches Grünes Kreuz, Marburg 1970).

88 WOHLRAB,R., HÖPKEN,W. und WILLERS,H. — Die A_2-Grippe Hongkong Weihnachten 1969 in Niedersachsen. Gesundh. und Desinf. 62: 1-3 (1970).

89 ZÜHLKE,H. — Diss. med. (im Druck).

Für die Überlassung der Arbeit danke
ich Herrn Prof. Dr. M. Schwab herzlich.

Zu großem Dank bin ich Herrn Dr. H. Lode,
wiss. Ass., verpflichtet, der sich mir
jederzeit beratend mit Anleitungen und
Literaturbeschaffung zur Verfügung ge-
stellt hat.

L e b e n s l a u f

Am 9. April 1943 wurde ich als Sohn des Oberregierungsrates Werner Cyprian und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Aussum, in Weimar geboren.

1949 verließ ich Thüringen und besuchte die Volksschule in Menden/Westf. und Werl/Westf. bis 1955 und die Leibnizschule (Oberrealgymnasium) in Hannover bis 1960. 1965 bestand ich das Abitur am Athenaeum (Humanistischer Zweig) zu Stade. Im Anschluß an eine zweijährige Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich im SS 1967 das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Hier legte ich im WS 1967/68 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im SS 1969 die ärztliche Vorprüfung ab. Ich beabsichtige, das Studium an der Freien Universität Berlin mit der ärztlichen Prüfung im WS 1972/73 abzuschließen.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistraße 106
Tel.: 312 88 85 · 313 81 98